

La vigilancia de la gripe. Nuevas soluciones a un viejo problema

Salvador de Mateo / Amparo Larrauri / Carmen Mesonero

Área de Vigilancia de la Salud Pública, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

(Influenza surveillance. New solutions to an old problem)

Resumen

El potencial pandémico de la gripe ha convertido a esta enfermedad en el objetivo preferente de los sistemas de vigilancia nacionales e internacionales. Los sistemas centinela, por sus características, permiten una integración de información virológica y epidemiológica de esta enfermedad de elevada incidencia, ayudando a detectar y caracterizar precozmente los virus de la gripe circulantes y evaluando su capacidad de propagación en la población.

La creación en España, hace más de 10 años, de un sistema centinela, que cubre actualmente el 75% de la población nacional, supuso una forma diferente de abordar la vigilancia de la gripe humana, a través de la declaración individualizada de los casos de la enfermedad y la unión de datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos, y ha contribuido a una evaluación más correcta de la actividad de la gripe en el territorio español.

A pesar de las limitaciones de este sistema centinela, derivadas fundamentalmente de los problemas de representatividad que todo sistema de vigilancia basado en muestras de población puede presentar, los datos que aporta se han revelado útiles para el seguimiento y el control de la gripe. La rapidez en la transmisión de la información es uno de los principales atributos del sistema, que posibilita su integración en las redes de vigilancia internacional de la enfermedad y ayuda a lograr una mejor oportunidad en la difusión de la información y formulación de recomendaciones.

Palabras clave: Gripe. Vigilancia. Sistema centinela.

Abstract

The pandemic potential of influenza has made this disease the principal target of both national and international surveillance systems. The intrinsic characteristics of sentinel networks enable them to integrate epidemiological and virological information of a high incidence disease such as influenza, so helping in the early detection and characterization of the circulating influenza viruses and in evaluating their spread capacity in the population.

A sentinel network, which covers 75% of the population, was created in Spain more than ten years ago. This provides a new approach to human influenza surveillance based on the individualized reporting of each case and the linkage of clinical, epidemiological and virological data. This system has contributed to a more accurate evaluation of influenza activity in Spain.

In spite of the limitations of this sentinel system, which mainly derive from the lack of representativeness that any surveillance system based on population samples can encounter, it provides data which have proved useful for the follow-up and control of influenza. Rapid information transmission is one of the main advantages of the system, allowing its integration in the international disease surveillance networks and improving the timeliness of both information spread and formulation of recommendations.

Key words: Influenza. Surveillance. Sentinel networks.

Introducción

La gripe es una enfermedad aguda respiratoria febril de etiología viral, cuya importancia deriva de su elevada capacidad de propagación y la presencia de complicaciones y sobremortalidad en

grupos específicos de población¹. Su potencial pandémico, convertido en realidad en tres ocasiones durante el pasado siglo, unido a la posibilidad de su control, lograron que esta enfermedad pasara a ser el objetivo preferente de la vigilancia nacional e internacional, incluso antes de que la detección de casos de infección humana por cepas aviares de los virus de la gripe en estos últimos años volviera a poner de actualidad la amenaza de una nueva pandemia^{2,3}. En estos momentos, la evolución actual de las epizootias de virus de la gripe A H5N1 en los países del sureste asiático es preocupante. Nunca antes un virus de la gripe aviar, con capacidad probada de infectar al ser humano, había

Correspondencia: Salvador de Mateo.
Centro Nacional de Epidemiología.
Sinesio Delgado, 6. 28029 Madrid. España.
Correo electrónico: smateo@isciii.es

Recibido: 29 de abril de 2005.
Aceptado: 10 de noviembre de 2005.

causado brotes en animales de tan amplia difusión y en tantos países⁴. Por el momento, la transmisión interhumana de estos virus detectada en cuatro países se ha demostrado ineficaz, pero sin duda esta situación supone un mayor riesgo para la emergencia de una nueva pandemia y constituye un reto para los sistemas de vigilancia de todos los países.

Pero una cosa es justificar la vigilancia de la gripe y otra muy distinta llevarla a cabo de manera eficaz. Cualquier sistema que imaginemos para vigilar esta enfermedad debe atender a los objetivos de detectar y caracterizar precozmente los virus de la gripe circulantes y evaluar su capacidad de difusión en la población⁵. Y eso sólo puede hacerse con la integración de información virológica y epidemiológica de la enfermedad. El mantenimiento de sistemas de vigilancia, basados exclusivamente en procedimientos de declaraciones universales de casos de enfermedades según criterios de sospecha clínica^{6,7}, no ha ayudado mucho a la vigilancia de la gripe, porque el registro y el análisis de casos individuales es habitualmente una tarea ardua y lenta, cuando no imposible, mientras que la falta de especificidad de los datos recogidos convierte esa tarea en algo de limitado valor. Otros procedimientos que han pretendido añadir más especificidad a la vigilancia de la enfermedad, como la notificación microbiológica de laboratorios, tampoco han sido de gran ayuda, puesto que siempre resulta difícil conocer la repercusión epidemiológica de esos datos⁸. La posibilidad de unir información clínica, epidemiológica y microbiológica de una enfermedad en una población, junto a la rapidez en la transmisión de esa información, ha sido durante años el viejo sueño de los «vigilantes» de la gripe y sólo ha hecho falta el desarrollo de los denominados sistemas centinela para hacerse realidad.

Sistemas centinela de vigilancia

Los sistemas centinela pueden suministrar información de un amplio rango de problemas de salud o factores condicionantes, que no suelen estar disponibles en otras fuentes de datos, a partir de muestras de población sin necesidad de realizar extensas y caras encuestas generales. Las redes de médicos centinelas, al incluir habitualmente médicos de atención primaria seleccionados de manera aleatoria de una zona geográfica, están dirigidas a la recogida de información muestral de la morbilidad atendida de forma ambulatoria en la población de esa zona. Desde las primeras experiencias en el Reino Unido en los inicios de la década de los sesenta⁹, el desarrollo de estas redes fue amplio en el continente europeo^{10,11}, y relativamente pronto en el tiempo se constató su utilidad en la vigi-

lancia nacional e internacional de algunas enfermedades respiratorias agudas.

La creación de una red internacional, en 1992, auspiciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y financiada por la Unión Europea (Proyecto CARE Telematics¹²), que tenía como objetivo la vigilancia de la gripe, supuso uno de los primeros intentos de vigilar una infección respiratoria aguda mediante redes de médicos centinela con el apoyo de laboratorios. En 1995, finalizado ese proyecto, la red que se había creado mantuvo su funcionamiento, beneficiándose de las mejoras en la comunicación electrónica que supuso Internet, y se convirtió en lo que hoy conocemos como Sistema de Vigilancia de la gripe en Europa¹³ (European Influenza Surveillance Scheme, EISS). Actualmente agrupa a un total de 26 países europeos y permite disponer de forma rápida de datos epidemiológicos y virológicos útiles para la vigilancia de la enfermedad.

En España, frente a la larga experiencia de los sistemas universales de declaración de casos de enfermedades, con más de un siglo de funcionamiento⁷, los sistemas centinela comenzaron a desarrollarse mucho más tarde en el tiempo. Las primeras redes de médicos centinela, con el apoyo de laboratorios, comenzaron a funcionar en algunas comunidades autónomas a principios de los noventa^{14,15}. Desde entonces, la incorporación de redes autonómicas ha sido progresiva; en la actualidad un total de 14 redes, constituidas por médicos de atención primaria y pediatras, junto a laboratorios de apoyo, cubren tres cuartas partes de la población española vigilando de forma integral la gripe y la infección por el virus respiratorio sincitial¹⁶ (VRS). Su integración en los programas europeos antes mencionados (CARE Telematics y EISS) se llevó a cabo tempranamente, y ello contribuyó a su consolidación como una forma diferente de abordar el problema de la vigilancia de la gripe y de otras infecciones respiratorias agudas.

Historia de la vigilancia de la gripe en España

En nuestro país, la gripe fue una de las primeras enfermedades respiratorias agudas sujetas a vigilancia, tras su inclusión en 1904 en la lista de enfermedades de declaración obligatoria (EDO). Los datos de incidencia notificada de gripe en ese sistema de notificación universal de casos de enfermedades transmisibles ayudaron a describir el impacto de la última pandemia de gripe registrada en el siglo pasado, en 1968, que en nuestro país incidió en la temporada siguiente, 1969-1970 (fig. 1). El número total de casos declarados de gripe en esa temporada fue de 2.354.987, frente a los 753.665 casos notificados como media anual de las cinco temporadas anteriores. Pandemias ante-

Figura 1. Vigilancia de la gripe en España (temporadas 1964-1981). Casos de gripe declarados por semanas.

riores, como las de 1918 y 1957, sólo pueden describirse a partir de datos de mortalidad (fig. 2), entre las que destaca la registrada en 1918. Ese año la tasa de mortalidad por neumonía y gripe llegó a alcanzar la cifra de 983 defunciones por 100.000 habitantes, multiplicando por más de 5 la tasa media anual del quinquenio anterior.

La creación de centros nacionales de referencia de gripe en Madrid, Valladolid y Barcelona, a mediados de los setenta, permitió disponer, si bien de forma bastante sesgada, de los primeros datos de aislamientos de virus de la gripe. Posteriormente, la instauración, a principios

de los ochenta, de un Sistema de Información Microbiológica (SIM), con la colaboración de un conjunto de laboratorios repartidos por todo el país, ayudó a caracterizar la circulación de los virus de la gripe en cada temporada (fig. 3), a pesar de las limitaciones de los datos que proporcionaba ese sistema, ya que no tenía una cobertura definida de población. De esa forma, pudimos establecer por vez primera la estrecha relación entre tipo/subtipo de virus de la gripe circulante en cada temporada y la intensidad de las ondas epidémicas gri pales. Usando datos de morbilidad del sistema EDO, datos de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística (INE) y datos virológicos del SIM, para el período 1980-2000, constatamos la mayor morbilidad y mortalidad en las temporadas con predominio de virus de la gripe A, que fueron máximas en las temporadas con una circulación mayoritaria de gripe AH3N2 (tabla 1). De igual manera, también pudimos evaluar el impacto de la gripe en la mortalidad de nuestra población, durante el período interpandémico 1982-1999, siguiendo la metodología expuesta por algunos autores^{17,18}. Un cálculo de este exceso de defunciones relacionadas con la gripe (tabla 2) nos ha permitido estimar en 1.387, como promedio anual, el número de defunciones directamente atribuibles a la enfermedad en ese período. También observamos en la misma tabla cómo en las temporadas con un mayor exceso de defunciones observadas (1980-1981, 1982-1983, 1985-1986 y 1998-1999) el subtipo A (H3N2) fue predominante.

Pero la unión de datos epidemiológicos y de laboratorio, como consecuencia de la vigilancia integral de una población, no pudo hacerse sino hasta mediados de los años noventa, con el inicio de funcionamiento de las redes centinela. La vigilancia de poblaciones de menor tamaño permitió iniciar una declaración individualizada

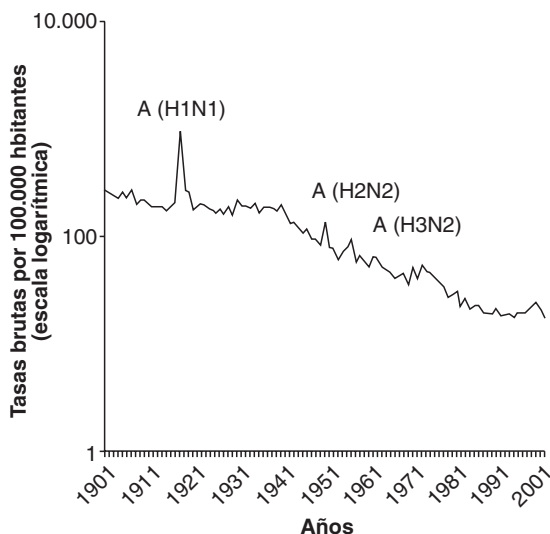
Figura 2. Mortalidad por neumonía y gripe en España (1901-2001).

Figura 3. Vigilancia de la gripe en España (temporadas 1983-1994). Casos de gripe y aislamientos de virus notificados por semanas.**Tabla 1. Morbilidad por gripe y mortalidad por neumonía y gripe, según tipo/subtipo y virus de la gripe predominante en España (temporadas 1980-1999)**

	Gripe B	Gripe A (H1N1)	Gripe A (H3N3)	p	
				Tendencia	Desviación de la linealidad
Morbilidad por gripe RR (IC del 95%)	1,00	1,10 (1,09-1,11)	1,23 (1,22-1,24)	p < 0,001	p = 0,147
Mortalidad por neumonía y gripe RR (IC del 95%)	1,00	1,16 (1,13-1,19)	1,39 (1,36-1,42)	p < 0,001	p < 0,147

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

de los casos de gripe, recogiendo datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos de interés. En el sistema centinela, los médicos participan de forma voluntaria (en la última temporada, 2004-2005, las redes integran un total de 391 médicos generales y 102 pediatras en 14 comunidades autónomas, que cubren el 76% de la población española) y notifican individualizadamente, dentro de los períodos de vigilancia identificados como las temporadas invernales (habitualmente desde la semana 40 de un año a la semana 20 del año siguiente), las consultas por síndromes gripales detectadas en sus poblaciones de referencia, atendiendo a una previa definición de caso de gripe. Además, el envío regular de muestras a los laboratorios permite disponer de la confirmación virológica de los casos declarados y hace posible la caracterización genética y antigénica de los virus de la gripe circulantes, labor imprescindible para conseguir una vacuna eficaz contra la gripe.

El conjunto de información recogida de cada caso es amplio e incluye datos epidemiológicos y clínicos, integrándose después la información virológica. Estos datos individualizados, junto a la cobertura de población alcanzada, son enviados rápidamente, en ficheros informáticos, a un centro estatal con periodicidad

Tabla 2. Exceso de mortalidad relacionado con gripe en España (temporadas 1980-1999)

Temporada	Virus predominante	Exceso de mortalidad	
		N.º de defunciones	Tasa/100.000
1980-1981	A (H3N2)	4.333	11,48
1981-1982	A (H1N1)	-170	-0,45
1982-1983	A (H3N2); B	3.108	8,15
1983-1984	A (H1N1)	893	2,33
1984-1985	A (H3N2)	939	2,44
1985-1986	A (H3N2); B	2.154	5,59
1986-1987	A (H1N1)	768	1,99
1987-1988	B	439	1,14
1988-1989	A (H1N1)	1.255	3,23
1989-1990	A (H3N2); B	1.713	4,41
1990-1991	B	670	1,72
1991-1992	A (H3N2)	955	2,45
1992-1993	A (H3N2)	851	2,18
1993-1994	A (H3N2)	1.170	2,99
1994-1995	A (H3N2); B	694	1,77
1995-1996	A (H3N2)	1.278	3,25
1996-1997	A (H3N2); B	1.520	3,87
1997-1998	A (H3N2)	1.980	5,02
1998-1999	B; A (H3N2)	3.185	8,04

semanal. Los datos están disponibles en el nivel central en un período de 24-48 h, tras la finalización de cada semana, y su agregación y análisis permiten una descripción continua de la situación de la enfermedad y de su evolución.

Ventajas y limitaciones de los sistemas centinela en la vigilancia de la gripe

La vigilancia de las enfermedades transmisibles en nuestro país ha estado centrada en los sistemas universales de notificación de casos, atendiendo a criterios de sospecha clínica sin adecuadas definiciones de caso, y no se han tenido en cuenta otros aspectos, como la incidencia de la enfermedad sujeta a vigilancia. La realidad, sin embargo, ha sido que, para las enfermedades de elevada incidencia como la gripe, ese procedimiento no ha permitido recoger información individualizada de los casos y sólo se ha dispuesto de datos agregados e inespecíficos.

Las experiencias en la vigilancia de la gripe durante las últimas pandemias del pasado siglo¹⁹ ya habían puesto en evidencia muchas de esas deficiencias de los sistemas universales de notificación de casos, pero todavía tuvieron que pasar muchos años para que se diera un paso más allá en la vigilancia de esta enfermedad²⁰ y, gracias al desarrollo de redes centinela, se lograra una mejor oportunidad en la difusión de la información y formulación de recomendaciones.

Estos sistemas centinelas, en contraposición a los universales, recogen datos sanitarios de sólo una parte

de la población (muestra), con el ahorro que ello supone y la posibilidad de obtener datos de mayor calidad con menos esfuerzo²¹. La notificación de casos individualizados de gripe permite valorar de forma conjunta los tipos de virus predominantes en cada momento y su impacto en la morbilidad de la población total (fig. 4) o en determinados grupos de edad (fig. 5). Por otra parte, la información virológica permite el cálculo de otros parámetros, como la tasa de aislamiento de virus de gripe, considerado un indicador muy sensible para detectar precozmente la circulación del virus en la población y su intensidad (fig. 6). Otros datos de interés recogidos en el sistema son los concernientes al estado vacunal de los casos notificados de gripe, lo que posibilita, cuando se dispone además de datos de cobertura vacunal alcanzada en la población vigilada, la evaluación continua de la efectividad de la vacuna antigripal.

La oportunidad del sistema centinela es uno de sus principales atributos. La rapidez en la transmisión de la información al nivel central permite, por una parte, la integración de la red centinela española en el EISS, ayudando a la vigilancia internacional de la enfermedad; por otra parte, posibilita una rápida difusión de resultados y recomendaciones mediante el uso de medios electrónicos de comunicación. Durante el período de vigilancia se elaboran y difunden boletines semanales, con información complementaria tabular y gráfica, que describen la evolución de la situación de la gripe y los niveles de actividad gripal alcanzados. Estos boletines llegan a los responsables regionales de cada red centinela y un extracto de éstos se hace público en la página web central del sistema (<http://cne.is>).

Figura 4. Gripe. Incidencia semanal y aislamientos virales. Sistemas centinela. España (temporadas 1995-2004).

Figura 5. Gripe. Evolución de la incidencia por grupos de edad. Sistema centinela (temporadas 2000-2004).

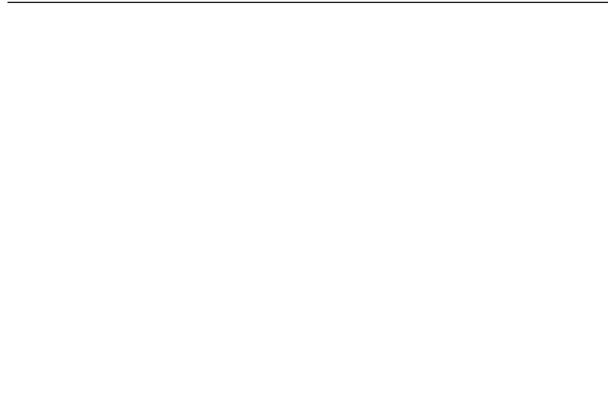


Figura 6. Muestras remitidas y tasas de aislamiento de virus de la gripe (%). Sistema centinela (temporadas 2002-2004).



ciii.es/htdocs/ve/ve.htm), mientras que las comunicaciones de interés son ofrecidas de forma continua a los integrantes del sistema, a través de una lista electrónica de distribución.

Ahora bien, aunque las redes centinela han contribuido a solucionar algunos de los problemas de los sistemas universales de notificación, todavía arrastran algunas limitaciones. En primer lugar, tendríamos que reseñar los problemas de representatividad que todo sistema de vigilancia basado en muestras de población puede presentar. La composición de la red centinela respeta en su diseño inicial ciertas características de las poblaciones sujetas a vigilancia (edad, sexo, distribución geográfica, factores socioeconómicos), pero las tasas de abandono y reemplazamiento de los médicos declarantes (no olvidemos que su participación es voluntaria) pueden introducir un sesgo con respecto a la muestra inicial²². Además, la red centinela actual no cubre en su totalidad el territorio español y ello supone que la población diana de vigilancia no pueda ser el conjunto de la población española.

En relación con el mismo tema de falta de representatividad, otro de los problemas achacado frecuentemente a las redes de médicos centinela es la di-

ficultad para reflejar adecuadamente la morbilidad de una población por la falta de denominadores poblacionales definidos²³. Este hecho está relacionado con la manera en que la atención sanitaria está organizada en el país donde esté ubicada la red, de tal forma que en países como el nuestro, con un sistema público de atención de total cobertura y en el que las personas son asignadas a un mismo centro de salud y médico, la delimitación de poblaciones, como denominadores de las medidas de frecuencia, no constituye un gran problema.

Otras limitaciones vienen derivadas de la calidad intrínseca del sistema. Una evaluación de la calidad y utilidad de las redes centinelas españolas, realizada en el año 2002 en el contexto de una evaluación global del sistema centinela europeo²⁴, señalaba como favorables algunos atributos, como la sencillez, la aceptabilidad y la oportunidad, mientras constataba deficiencias en la especificidad y representatividad del sistema. Respecto a la sensibilidad y la especificidad del sistema, llamaba la atención la escasa utilización de la definición de caso. Es cierto que en las redes centinela hay claras definiciones de caso para los problemas sujetos a vigilancia, pero su uso es muy limitado. En la red centinela española, aunque todos los médicos declarantes conocían la definición de caso de gripe de la red, sólo un 34% la usaba habitualmente para la notificación rutinaria de casos. También se encontraron diferencias en los criterios de recogida de muestras de pacientes para su envío a los laboratorios de referencia que, junto a una serie de factores derivados de la recogida y el envío de las muestras²⁵, pueden hacer que las tasas estimadas de confirmación diagnóstica sean resultado de una incorrecta clasificación.

Conclusión

A pesar de algunas de las limitaciones señaladas, los resultados que hemos expuesto sobre la vigilancia centinela de la gripe en España constituyen un buen ejemplo de la aplicación de redes centinelas de médicos clínicos, con el apoyo de laboratorios, a la vigilancia de la gripe. De algún modo reflejan el seguimiento de la recomendación de la Organización Mundial de la Salud, realizada en los primeros años ochenta, en la que señalaba que la vigilancia de las infecciones respiratorias, incluida la gripe, debía hacerse en territorios geográficos delimitados, de óptimos recursos asistenciales y sanitarios, con sistemas que contemplaran de forma integral datos de laboratorio y epidemiológicos de una misma población²⁰.

Los sistemas de vigilancia deben adaptarse a las distintas características de las enfermedades vigiladas y a sus diferentes situaciones epidemiológicas. En una fase de alerta pandémica gripal, como la que vivimos

actualmente, disponer de un sistema capaz de detectar precozmente en poblaciones humanas la circulación de cepas nuevas de virus de la gripe es algo de inapreciable valor, sobre todo si tenemos en cuenta que la actual amenaza de pandemia puede convertirse en una realidad.

La atención primaria es el lugar natural de detección y control de la gripe en la población humana, y un sistema de vigilancia eficaz tiene que respetar la premisa de considerar al médico de ese nivel como la principal fuente de información, al mismo tiempo que debe atender a que la recogida, la transmisión y el análisis de los datos, aun provisionales, sean realizados de forma rápida²⁶. La remisión de muestras a los laboratorios de apoyo permite la caracterización de los virus de la gripe circulantes en cada momento y ayuda a establecer la composición de la vacuna antigripal en cada temporada. Debido al constante cambio de los virus de la gripe, la vacuna debe ser modificada cada año de acuerdo con los resultados de la vigilancia, lo que sólo puede lograrse con una gran coordinación y rapidez del complejo entramado de los sistemas de vigilancia nacionales e internacionales^{27,28}. Las redes centinela, como hemos visto, no sólo permiten la recogida integral de datos epidemiológicos y microbiológicos de una misma población, base de la vigilancia de la gripe, sino a la vez, por su diseño, contribuyen a tener disponible una información oportuna en el tiempo capaz de posibilitar una acción adecuada en el control de la enfermedad. Éste, y no otro, es el propósito de un sistema de vigilancia de la Salud Pública²⁹.

Bibliografía

- Glezen WP. Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. *Epidemiol Rev.* 1982;4:25-44.
- Webby RJ, Webster RG. Are we ready for pandemic influenza? *Science.* 2003;302:1519-22.
- WHO consultation on priority public health interventions before and during an influenza pandemic. WHO/CDS/CSR/RMD/2004.9. Ginebra: WHO; 2004.
- Avian influenza: assessing the pandemic threat. WHO/CDS/2005.29. Ginebra, WHO; 2005.
- WHO influenza surveillance. *Wkly Epidemiol Rec.* 1996;71:353-7.
- Chorba TL, Berkelman RL, Safford SK, Gibbs NP, Hull HF. Mandatory reporting of infectious diseases by clinicians. *JAMA.* 1989;262:3018-26.
- Mateo S, Sánchez LP. La notificación de casos de enfermedades. Un siglo de tradición. *Gac Sanit.* 2002;16:362-4.
- Vogt RL. Laboratory reporting and disease surveillance. *J Public Health Manag Pract.* 1996;2:28-30.
- Collins SD. A review and study of illness and medical care with special reference to long-time trends. *Public Health Monogr.* 1957;20:1-86.
- Van C, Leurquin P. Eurosentinel: development of an international sentinel network of general practitioners. *Methods Inf Med.* 1992;31:147-52.
- WHO. Epidemiological surveillance. Development of an international sentinel network of general practitioners (Eurosentinel). *Wkly Epidemiol Rec.* 1990;65:313-4.
- Snacken R, Bensadon M, Strauss A. The CARE telematics network for the surveillance of influenza in Europe. *Methods Inf Med.* 1995;34:518-22.
- Snacken R, Manuguerra JC, Taylor P. European Influenza Surveillance Scheme on the Internet. *Methods Inf Med.* 1998;37:266-70.
- Ordobas MA, Zorrilla B, Arias P. Influenza in Madrid, Spain, 1991-92: validity of the sentinel network. *J Epidemiol Community Health.* 1995;49 Supl 1:14-6.
- Vega T, Gil M, Ruiz C, Zapatero V. La Red de médicos centinelas de Castilla y León: aplicación del análisis de conglomerados para la obtención de una población representativa. *Gac Sanit.* 1990;4:184-8.
- CNE. Vigilancia de la gripe en España en la temporada 2002-2003. Sistemas centinela. *Boletín Epidemiológico Semanal.* 2003;11:147-8.
- Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating school-children against influenza. *N Engl J Med.* 2001;344:889-96.
- Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis.* 1998;178:53-60.
- Langmuir AD. The surveillance of communicable diseases of national importance. *N Engl J Med.* 1963;268:182-92.
- WHO. Surveillance of Acute Respiratory Infections: meeting of the Technical Advisory Group. *Wkly Epidemiol Rec.* 1983;58:117-8.
- Marr JS. Overview: surveillance and sentinel systems. *J Urban Health.* 1998;75:514-5.
- Chauvin P, Valleron AJ. Participation of French general practitioners in public health surveillance: a multidisciplinary approach. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52 Supl 1:2-8.
- Stroup NE, Zack MM, Wharton M. Sources of routinely collected data for surveillance. En: Teutsch SM, Churchill RE, editores. *Principles and practice of public health surveillance.* Oxford: Oxford University Press; 1994. p. 31-85.
- Aguilera JF, Paget WJ, Van der Velden J. Development of a protocol to evaluate the quality of clinical influenza data collected by sentinel practitioners in Europe. *Euro Surveill.* 2002;7:158-60.
- Leitmeyer K, Buchholz U, Kramer M, Schweiger B. Enhancing the predictive value of throat swabs in virological influenza surveillance. *Euro Surveill.* 2002;7:180-3.
- Thacker SB, Stroup DF. Future directions for comprehensive public health surveillance and health information systems in the United States. *Am J Epidemiol.* 1994;140:383-97.
- Kitler ME, Gavinio P, Lavanchy D. Influenza and the work of the World Health Organization. *Vaccine.* 2002;20 Supl 2:5-14.
- WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2004-2005 season. *Wkly Epidemiol Rec.* 2004;79:88-92.
- Wetterhall SF, Papaioanou M, Thacker SB, Eaker E, Churchill RE. The role of public health surveillance: information for effective action in public health. *MMWR.* 1992;41 Supl:207-18.