

LA PERSPECTIVA DEL PACIENTE SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LA VACUNA ANTIGRIपाल

Natalia Silvana Aráoz Olivos, Silvana Giselle D'Alleseandro, Natalia Cecilia Ríos.
Prof. Dr. Miguel Héctor Ramos.

Lugar de realización: Sanatorio Polivalente Cardiocentro S.R.L. Rivadavia 1741. Servicio asociado a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste. Año 2008.

RESUMEN

Objetivo: evaluar desde la perspectiva del paciente la efectividad de la vacuna contra el virus de la influenza, para prevenir cuadros gripales.

Materiales y métodos: Se realizaron encuestas desde el 8 de julio hasta 1 de agosto del año 2008 a 335 pacientes mayores de 65 años de una población total de 1458 pacientes. Se incluyeron pacientes que concurren al Sanatorio Cardiocentro S.R.L. servicio asociado a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Nordeste de la ciudad de Corrientes.

Resultados: De 335 pacientes, 113 (33,73%) estaban vacunados (IC 95%: 28,88 a 38,95%), 222 (66,27%) no estaban vacunados (IC 95%: 61,05 a 71,12%). De los 113 vacunados, 50 manifestaron gripe, con una incidencia de 44,25% (IC95%: 35,43 a 53,44%); 63 dijeron no engriparse, con una incidencia de 55,75% (IC95%: 46,56 a 64,57%). De los no vacunados, 83 se engriparon, con una incidencia del 37,38% (IC 31,29 a 43,92%), 139 no presentaron gripe con una incidencia de 62,62% (IC95%: 56,08 a 68,71%). La efectividad de la vacuna fue del 18,38%.

Se calculó Riesgo relativo (RR) de 1,18 (IC 95%: 0,91 a 1,55); Odds ratio (OR) de 1,33 (IC 95%: 0,84 a 2,11); Número necesario a dañar (NND) de 14 (IC 95%: -23 a 6).

Conclusión: se encontró un porcentaje bajo de vacunados y una baja efectividad de la vacuna desde la perspectiva del paciente.

Palabras claves: vacuna antigripal, efectividad, gripe.

Abstract

Objective: To evaluate from the perspective of the patient, the effectiveness of the vaccine against the influenza virus, to prevent Influenza.

Materials and methods: surveys were conducted from July 8 until August 1 2008 to 335 patients older than 65 years for a total population of 1458 patients. We included patients who attended the service Sanatorium Cardiocentro SRL associated with the Faculty of Medicine of the National University of Northeast of the city of Corrientes.

Results: Of 335 patients, 113 (33.73%) were vaccinated (95% CI: 28.88 to 38.95%), 222 (66.27%) were not vaccinated (CI 95%: 61.05 71 , 12%). Of the 113 vaccinated, 50 were influenza, with an incidence of 44.25% (95%: 35.43 to 53.44%); 63 said did not have Influenza, with an incidence of 55.75% (95%: 46 56 to 64.57%). Of the unvaccinated, 83 were Influenza, with an incidence of 37.38% (CI 31.29 to 43.92%), 139 did not present with a flu incidence of 62.62% (95%: 56.08 68, 71%). The effectiveness of the vaccine was 18.38%. Relative risks (RR) of 1.18 (95% CI: 0.91 to 1.55); Odds ratio (OR) 1.33 (95% CI 0.84 to 2.11), number needed to harm (NNH), 14 (95% CI: -23 to 6).

Conclusion: there was a low percentage of vaccinated and low effectiveness of the vaccine from the perspective of the patient.

Key words: influenza vaccine, effectiveness, flu.

INTRODUCCION

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la gripe es una enfermedad infecciosa causada por el virus Influenza que ataca principalmente el tracto respiratorio superior: nariz y garganta, bronquios y raramente los pulmones.⁽¹⁾

De este virus existen dos grupos: A y B. El virus de la Influenza A tiene 2 subtipos que son importantes para los seres humanos: A (H3N2) y A (H1N1), de los cuales el primero es el que actualmente está asociada a la mayoría de las muertes. Los virus de la gripe se definen por dos componentes conocidos como antígenos

de superficie, los cuales son la hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N).⁽²⁾

El virus se transmite de persona a persona a través del aire por las pequeñas gotas y partículas excretadas por tos y estornudo de las personas infectadas, y tiene un periodo de incubación entre uno y cuatro días. La infección suele durar aproximadamente una semana. Se caracteriza por la aparición súbita de fiebre alta, mialgia, cefalea y malestar general grave, tos no productiva, dolor de garganta y rinitis. La mayoría de las personas se recuperan dentro de una a dos semanas sin necesidad de ningún tratamiento médico. La enfermedad se propaga muy rápidamente entre la población,

especialmente en circunstancias de hacinamiento; el frío y el clima seco permite que el virus sobreviva fuera del cuerpo, en consecuencia las epidemias estacionales en las zonas templadas aparecen en invierno. ⁽¹⁾

En personas muy jóvenes, ancianos y quienes sufren condiciones médicas tales como enfermedades pulmonares, diabetes, cáncer, renales o problemas de corazón, la gripe supone un grave riesgo. En estas personas, la infección puede conducir a complicaciones graves de las enfermedades subyacentes, neumonía y muerte. ⁽¹⁾

La enfermedad respiratoria causada por la gripe es difícil de distinguir de las enfermedades causadas por otros patógenos respiratorios, sobre la base de los síntomas por sí solo. ⁽¹⁾ La sensibilidad y valor predictivo de las definiciones clínicas varían, dependiendo de la prevalencia de otros patógenos respiratorios y el nivel de actividad gripal. Estos resultados ponen en manifiesto el reto que representa la identificación de la enfermedad gripal en ausencia de confirmación de laboratorio, por lo tanto el diagnóstico de la gripe debe ser considerado siempre en pacientes con síntomas respiratorios o fiebre durante la temporada de gripe. ⁽³⁾

La medida más simple e importante para prevenir la gripe y sus complicaciones es la vacuna antigripal, que se administra preferentemente durante los meses de otoño. ⁽¹⁾

En la actualidad se utiliza una vacuna anti-influenza polivalente que contiene tres cepas de virus gripal fraccionado, inactivado y purificado, obtenido en cultivos celulares de embrión de pollo. ⁽⁴⁾ La vacunación está indicada para: adultos y niños con enfermedad cardíaca y pulmonar crónicas; personas de 65 años o mayores; adultos y niños con otras enfermedades crónicas o debilitamiento de su sistema inmune (tales como diabetes, enfermedad renal o SIDA); niños y adolescentes (de 6 meses a 18 años) bajo tratamiento a largo plazo con aspirina y que por lo tanto están en riesgo de desarrollar síndrome de Reye; residentes de asilos y otras dependencias de salud; médicos, enfermeras y otros profesionales de la salud; y personas que convivan (incluyendo niños) con pacientes en grupos de alto riesgo. ⁽¹⁾

Los efectos adversos son muy pocos. En un tercio de los vacunados se presenta dolor local, fiebre y decaimiento, especialmente en aquéllos que nunca padecieron gripe o nunca fueron vacunados. ^(4, 5) Un estudio analizó las reacciones adversas de la vacunación de la gripe en personas de edad avanzada y la frecuencia con la que producían comparado con un grupo placebo; concluyendo que todas las reacciones adversas fueron leves y transitorias, que las mujeres informaron más efectos

secundarios que los hombres y que la presencia de efectos secundarios sistémicos no estuvo influenciada por la vacunación, salvo en pacientes con comorbilidades. ⁽⁵⁾

La frecuente aparición de variantes antigénicas del virus de la gripe representa la base virológica para las epidemias estacionales y la razón para reevaluar anualmente la necesidad de cambiar una o más de las cepas recomendadas para las vacunas contra la gripe. La selección de la cepa de la vacuna se basa en los datos de vigilancia viral mundial que se utiliza para identificar tendencias en los cambios antigénicos entre los virus de la gripe circulantes y la disponibilidad de la vacuna contra el virus adecuado. ⁽³⁾

Por lo general se identifican uno o más virus que circulan con cambios antigénicos en comparación con las cepas vacunales. Sin embargo, la vacunación puede proporcionar una protección cruzada reducida pero importante contra cepas de otras temporadas, incluyendo la disminución de hospitalización. ⁽⁶⁾

Según los Centros de Control de Enfermedades (CDC), el principal objetivo de la vacunación en personas de edad avanzada es reducir el riesgo de complicaciones. En esta población, las vacunas son aparentemente inefectivas en la prevención de la influenza o síndrome gripal, pero son efectivas en la prevención de hospitalizaciones por una complicación como la neumonía y de las muertes. ^(7, 8)

Se ha demostrado que la efectividad de la vacuna es mejor en personas mayores sanas que en enfermos, ya que la respuesta inmune a la vacuna es mejor en los primeros que en los segundos. ^(9,10) En personas en buen estado de salud, se ha estimado que la vacuna puede tener una efectividad del 65-85%. En personas con enfermedades crónicas o mayores de 65 años su efectividad es del 30-40%. Lo más importante, no obstante, es que puede evitar la mayor parte de las complicaciones más graves: el 45-60% de las hospitalizaciones y el 80% de las muertes ⁽⁸⁾. Un meta-análisis ha demostrado que la vacunación contra la influenza en pacientes mayores de 55 años de edad a escala poblacional reduce la tasa de hospitalización por neumonía e influenza en promedio 33% (IC 95% 27-38) y reduce también la mortalidad por todas las causas en 50% (IC 95% 45-56). ⁽¹¹⁾

La decisión de vacunarse está fundamentalmente determinada por los valores, conocimientos y creencias de las propias personas en relación con la vacuna y con la gripe. Los factores predictores de la aceptación de la vacuna están relacionados con los posibles beneficios de la prevención y los riesgos de la enfermedad. ⁽⁸⁾

En un estudio realizado en Suiza a 1398 pacientes mayores de 64 años sobre las principales razones para la negativa contra la vacunación antigripal fueron: la percepción de estar en buen estado de salud (16%), de no ser sensibles a la gripe (15%), de no que no se necesitaba la vacuna antigripal en el pasado (15%), de haber tenido una mala experiencia, ya sea personalmente o un relativa (15%), y la inutilidad de la vacuna (10%), 17% dio varios motivos y el 12% ninguna razón en absoluto para la denegación.⁽¹²⁾

Actualmente, muchos países han puesto en marcha programas de vacunación de la gripe, difteria, neumococo y tétanos en adultos y grupos de riesgo. Sin embargo, a pesar del progreso realizado, la mayoría de los países todavía no han podido conseguir el máximo potencial alcanzable de estas intervenciones. La hipótesis que explicaría esta falta de efectividad sería el diferente nivel de conocimiento existente en la población sobre la vacuna de la gripe y el diverso valor que los profesionales otorgan a la efectividad de la vacuna para la prevención de esta enfermedad.⁽¹³⁾

Existe la creencia popular de que la vacunación antigripal no sería tan efectiva, y más bien favorecería un padecimiento de cuadro gripal. Ni los médicos recomiendan mucho la vacuna, ya que varios la consideran una enfermedad banal, cuando se estima que en la Argentina mueren más de 3000 personas cada año a causa de la gripe.⁽¹⁴⁾

En base al marco teórico presentado, el objetivo de nuestro trabajo es evaluar la perspectiva del paciente sobre la efectividad de la vacuna antigripal.

MATERIALES Y METODOS

La fuente de información para la realización de este trabajo fue una encuesta realizada a partir del 8 de julio hasta 1 de agosto del año 2008 a 335 pacientes mayores de 65 años de edad de una población total de 1458 pacientes. En la muestra se incluyeron pacientes que concurren al Sanatorio Cardiocentro S.R.L servicio asociado a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Nordeste (UNNE) de la ciudad de Corrientes Capital.

De la encuesta se analizó las respuestas a las siguientes preguntas: «Queríamos saber si se ha vacunado contra la gripe en la última campaña», « Tuvo usted gripe posterior a la vacunación».

Para realizar las preguntas a los pacientes se consideró la definición de gripe de la organización mundial de la salud (OMS), orientándolos con los síntomas de dicha enfermedad para evitar la mala interpretación del concepto de la gripe.

Análisis Estadísticos^(9, 10, 11, 12, 13)

Se calculó la incidencia como número de casos nuevos de una enfermedad dividido el total de la población en un momento determinado multiplicado por cien.

Con el objetivo de medir la precisión (o incertidumbre) de los resultados del estudio y poder hacer inferencia sobre la población estudiada se obtuvo el Intervalo de Confianza (IC), para establecer el rango de valores dentro de lo que podemos estar seguros en un 95 % que se encuentra el valor de la población, o que existe un 95 % de posibilidades de que el valor "real" de la población se encuentre entre estos dos límites. El IC da información más descriptiva y es interpretativamente mejor que las pruebas de hipótesis, para la incertidumbre que resulta del estudio de una muestra de limitado tamaño. La práctica de informar IC para los resultados, advierte al usuario que no debe tomar como un indicador exacto la estimación cuantitativa del atributo medido.

En epidemiología se denomina riesgo a la probabilidad de ocurrencia de un evento. Más precisamente se define el riesgo como la probabilidad de que un individuo, libre de enfermedad y susceptible de ella, la desarrolle en un periodo determinado, condicionada a que el individuo no muera a causa de otra enfermedad durante el periodo.

La incidencia acumulada es un estimador de esta definición de riesgo, mientras que la prevalencia es un estimador de otra posible definición de riesgo: probabilidad de que un individuo de una determinada población tenga una enfermedad en un momento o periodo de tiempo determinado.

En ambos casos se usa el cociente entre el riesgo en el grupo con el factor y el riesgo en el grupo de referencia como índice de asociación y se denomina riesgo relativo (RR).

$$RR = \frac{\hat{R}_1}{\hat{R}_0} = \frac{a_1/n_1}{a_0/n_0}$$

El riesgo relativo es una medida relativa del efecto porque indica cuánto más veces tiende a desarrollar el evento en el grupo de sujetos expuestos al factor de exposición o factor de riesgo en relación con el grupo no expuesto.

El RR no tiene dimensiones, el rango de su valor oscila entre 0 e infinito. Identifica la magnitud o fuerza de la asociación, lo que permite comparar la frecuencia con que ocurre el evento entre los que tienen el factor de riesgo y los que no lo tienen. El RR igual a uno indica que no hay asociación entre la presencia del factor de riesgo y el evento. El RR mayor a uno indica que existe asociación positiva, es decir, que la presencia del factor de riesgo se asocia a una mayor frecuencia de suceder el evento. El RR menor a uno indica que existe una asocia-

ción negativa, es decir, que no existe factor de riesgo, que lo que existe es un factor protector

Existe otra manera, proveniente del mundo del juego, de representar la probabilidad de ocurrencia de un evento y es mediante el cociente entre la probabilidad de que ocurra el evento y la probabilidad de que no ocurra. Este cociente, que en inglés se denomina odds y para el que no hay una traducción española comúnmente aceptada, indica cuanto más probable es la ocurrencia del evento que su no ocurrencia.

El odds ratio (OR) es el cociente entre el odds en el grupo con el factor y el odds en el grupo sin el factor. El OR se calcula de la siguiente forma:

$$OR = \frac{odds_1}{odds_0} = \frac{\frac{R_1}{1-R_1}}{\frac{R_0}{1-R_0}} = \frac{\frac{\frac{a_1}{n_1}}{\frac{b_1}{n_1}}}{\frac{\frac{a_0}{n_0}}{\frac{b_0}{n_0}}} = \frac{a_1 \times b_0}{a_0 \times b_1}$$

El OR igual a uno si no hay asociación entre la presencia del factor y el evento; es OR mayor a uno si la asociación es positiva, es decir si la presencia del factor se asocia a mayor ocurrencia del evento y OR menor a uno si la asociación es negativa.

Sin embargo ni el RR, ni el OR nos proporcionan información en cuanto la magnitud del riesgo, ya que únicamente nos indican la relación entre los grupos.

El número necesario a tratar (NNT) fue propuesto en el contexto de los ensayos clínicos para evaluar el impacto de un tratamiento. Cobra, por tanto, todo su sentido cuando el factor a estudio es un tratamiento. Se define como el número de individuos que hay que tratar con el tratamiento experimental para producir un evento adicional respecto a los que se producirían con el tratamiento control.

El NNT es un parámetro eficaz en términos de "potencia comunicadora" a la hora de presentar el impacto de un tratamiento o de una intervención, pero por ello mismo, debido a su capacidad de simplificación, hay que ser cautos a la hora de utilizarlo e interpretarlo, teniendo en cuenta que existen otras alternativas. Como cualquier resultado estadístico debe siempre venir acompañado de su intervalo de confianza. Cuando el NNT da un resultado negativo, se lo interpreta como número necesario a dañar (NND).

La efectividad de una vacuna o de un programa de vacunación hace referencia al efecto que produce dicha intervención en el conjunto de la población objeto. La efectividad mide los

efectos en el conjunto de la población objeto, se corresponde con los resultados obtenidos en situaciones reales en las que, por un lado, difícilmente se va a llegar a todos los que en teoría pueden beneficiarse con la intervención. Es de destacar que los efectos indirectos de una vacunación no se aprecian en los ensayos clínicos controlados llevados a cabo para evaluar la eficacia de una vacuna.

La efectividad (E): mide el beneficio que se obtiene con la vacunación en la población vacunada que forma parte del colectivo en el que se ha producido el brote, comparándola con una población en la que no haya ninguna persona vacunada (población control):

$$E = \frac{TAn - TAv}{TAv} \times 100$$

TAv

Donde TAn y TAv representan las tasa de ataque en los no vacunados y vacunados respectivamente, ambos se calculan como número de enfermos en un periodo de tiempo dividido la población en riesgo en un periodo.

RESULTADOS

De los 335 pacientes encuestados se detectó que solo 113 estaban vacunados con un porcentaje de 33,73% (IC 95%: 28,88 a 38,95%), 222 pacientes no se habían vacunado con un porcentaje de 66,27% (IC 95%: 61,05 a 71,12%).

De los 113 pacientes vacunados, 50 manifestaron haber presentado gripe con una incidencia de 44,25% (IC95%: 35,43 a 53,44%); 63 dijeron que no se engriparon con una incidencia de 55,75% (IC95%: 46,56 a 64,57%).

Del grupo de los no vacunados 83 pacientes estuvieron engripados con una incidencia del 37,38% (IC95%: 31,29 a 43,92%), 139 pacientes 62,62% (IC 95%: 56,08 a 68,71%) no presentaron gripe.

El RR fue de 1,18 (IC 95%: 0,91 a 1,55); el OR fue de 1,33 (IC 95%: 0,84 a 2,11); el NND fue de 14 (IC 95%: -23 a 6).

La efectividad total de la vacuna antigripal fue del 18,38 %.

Figura 1. Vacunación antigripal en pacientes mayores de 65 años.

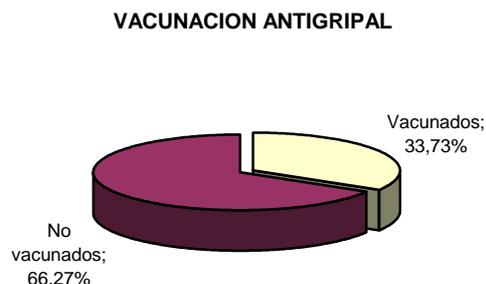


Figura 2. Presencia de gripe en pacientes vacunados



Figura 3. Gripe en pacientes no vacunados.

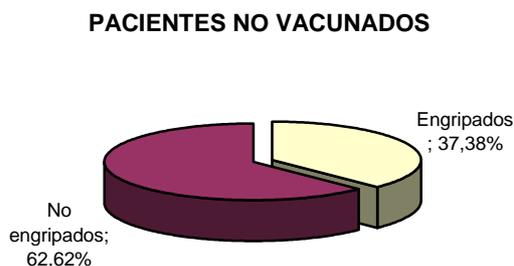


Tabla I. Tabla de doble entrada

	GRIPES SI	GRIPES NO	
VACUNA SI	50	63	113
VACUNA NO	83	139	222
	133	222	335

DISCUSION

El impacto anual en morbi-mortalidad de la gripe es enorme. En 2007 se reportaron 1.258.704 casos (un 10% más que en 2006), se estima que en la Argentina mueren más de 3000 personas cada año a causa de la gripe.⁽¹⁴⁾

La vacunación antigripal es una intervención preventiva efectiva para reducir las consecuencias de dicha enfermedad. La OMS ha puesto como meta que para el 2010 las tasas de vacunación sean superiores al 75%.⁽¹⁾

Aunque algunas de las indicaciones de la vacuna antigripal aún son tema de debate, hay algo en lo que expertos, sociedades científicas y autoridades sanitarias están de acuerdo: que las personas con enfermedades crónicas, problemas inmunitarios o con edades superiores a los 65 años deben recibir anualmente esa vacuna que protege contra el virus influenza. La vacunación anual es una medida recomendada para personas de alto riesgo de desarrollar complicaciones de la gripe. Sin embargo, en la Argentina, ese consenso no rinde los frutos deseados, ni los médicos recomiendan la vacuna, ya que muchos la consideran una enfermedad banal.

La vacunación antigripal debe enfrentar innumerables obstáculos, a mitos como que "la

vacuna causa gripe" y a la reticencia de muchos médicos de incluir su recomendación en las consultas periódicas de quienes integran los grupos de riesgo, se suma el debate sobre otras indicaciones -chicos sanos y mayores de 50 años- que no siempre llega al público en forma clara. No se considera que haya que incluirla en el calendario oficial de vacunación ni que haya que hacer una recomendación absoluta porque existen otras prioridades de salud. Los países desarrollados pueden darse el lujo de darla en gran escala, como Estados Unidos y México que han bajado de 65 años a 50 la edad de la indicación en la población sana. Esto responde en parte a que han visto que una de cada tres personas de entre 50 y 64 integra alguno de los grupos de riesgo de influenza (en la Argentina la proporción es similar).⁽¹⁴⁾

En este trabajo encontramos que desde el punto de vista del paciente la efectividad de la vacuna es baja (18,38%) en comparación con la efectividad real de la vacuna evaluada por estudios previos que se encuentra entre el 60 y 80%.⁽⁸⁾ Este es un tema controversial ya que la creencia popular es que al vacunarse no se contrae la gripe en absoluto durante el resto del año; siendo otro el objetivo de la vacuna, el cual es disminuir las hospitalizaciones y óbitos secundarios a complicaciones de la gripe.

A pesar de la escasez de ensayos aleatorios, muchos estudios confirman que la vacuna contra la gripe reduce los riesgos para la neumonía, la hospitalización y muerte en las personas de edad avanzada, durante una epidemia de gripe si la cepa de la vacuna es idéntica o similar a la cepa epidémica.^(3, 6)

También nos llama la atención el bajo porcentaje de vacunados (33,73%) en nuestra población. Estudios previos han señalado que la auto declaración de vacuna es un indicador muy sensible (98%) aunque solo moderadamente específico (71%). Estos datos sugieren que la auto-declaración de haber recibido la vacuna sobreestimaría la tasa real de vacunación.⁽⁶⁾

La decisión de vacunarse estaría fundamentalmente determinada por la recomendación del médico de cabecera, conocimientos y creencias de las propias personas en relación con la vacuna y con la gripe. Los factores predictores de la aceptación de la vacuna estarían relacionados con los posibles beneficios de la prevención y los riesgos de la enfermedad. Las razones que se podrían relacionar con la no vacunación son la falta de confianza en la vacuna, no creer que la gripe es una enfermedad grave y el miedo a los efectos secundarios de la vacuna (principalmente el hecho de contraer una gripe severa tras la vacunación) y la falta de asesoramiento médico sobre la posibilidad

de que al vacunarse se puede adquirir en consecuencia un cuadro subgripal.

prevenir un cuadro gripal desde la perspectiva del paciente.

CONCLUSION:

Se encontró un porcentaje bajo de vacunados y una baja efectividad de la vacuna para

BIBLIOGRAFIA

- 1- World Health Organization. Influenza. World Health Organization [on line] marzo 2003 [fecha de acceso: 20 de agosto 2008] URL disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
- 2- Davis M, Taubert K, Benin A, Brown D, Mensah G, Baddour L, Dunbar S, Krumholz H. Influenza Vaccination as Secondary Prevention for Cardiovascular Disease. *Circulation* 2006;114:1549-1553.
- 3- Fiore A, Shay D, Broder K, Iskander J, Uyeki T, Mootrey G, Bresee J, Cox N. Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR CDC SURVEILLANCE SUMMARIES (ATLANTA GA)*. 2008; 57:1-60
- 4- SanofiPasteur. Vaxigrip. Vacuna Antigripal Inactivada de Virus Fraccionado. Origen: Francia. 2007
- 5- Govaert ME, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger JA. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1993;307:988-90.
- 6- Nichol K, Nordin J, David B, Nelson, Mullooly J, Hak E. Effectiveness of Influenza Vaccine in the Community-Dwelling Elderly. *NEJM* 2007 14 (357):1373-1381
- 7- Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review *Lancet*. 2005;366(9492):1165-74
- 8- Sarriá A, Timoner J. Determinantes de la vacunación de la gripe en personas mayores de 65 años. *Rev Esp Salud Pública* 2002, 76:1.
- 9- Spaude K, Abrutyn E, Kirchner C, Kim A, Daley J, Fisman DN. Influenza Vaccination and Risk of Mortality Among Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Arch Intern Med*. 2007;167:53-59.
- 10- Puig-Barbera J, Marquez-Calderon S. Efectividad de la vacunación antigripal en los ancianos: una revisión crítica de la bibliografía. *Medicina Clínica* 1995;105(17) :645-648.
- 11- Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002; 20(13-14):1831-1836
- 12- Canovaa L, Birchmeiera M, D'Acremonta V, Abetel G, Favrata B, Landryb P, Mancinib M, Verdonb F, Pécouda A, Gentona B. Prevalence rate and reasons for refusals of influenza vaccine in the elderly. *SWISS MED WKLY*. 2003;133:598-602.
- 13- Nordin J, Mullooly J, Raymond Strikas J, Petrucci R, Wei BR, Safirstein B, Wheeler D, Nichol KL. Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Hospitalizations and Deaths in Persons 65 Years or Older in Minnesota, New York, and Oregon: Data from 3 Health Plans. *The Journal of Infectious Diseases*. 2001; 184:665-7.
- 14- Rios S. Es bajo el uso de la vacuna antigripal. *La Nación* on line [en línea] abril 2008 [fecha de acceso: 20 de agosto 2008] URL Disponible en www.lanacion.com.ar/nota.asp?nota_id=1002683
- 15- Newcombe R, Merino Soto C. Intervalos de confianza para las estimaciones de proporciones y las diferencias entre ellas. *Interdisciplinaria* [en línea] marzo 2003 [fecha de acceso: 28 de junio 2008] URL disponible en http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1668-70272006000200001
- 16- Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Medicina Basada En La Evidencia. Como practicar y enseñar la MBE. Segunda edición.* Elsevier Science Barcelona 2002: 211- 219.
- 17- Rodés Teixidor J, Guardia Massó J. *Medicina Interna. Tomo I*, Masson, S.A. Barcelona 1997: 583-634
- 18- Greenhalgh T. *Cómo leer un artículo científico. Guía básica de la medicina basada en las evidencias.* Volpe/ Fox S.A. 2005: 137-139
- 19- Castgla V. *Principios de investigación Biomédica.* Buenos Aires, 1995:55-71
- 20- Gross P A, Hermogenes A W, Sacks H S, Lau J, Levandowski R A. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Annals of Internal Medicine* 1995;123(7) :518-527
- 21- Jefferson TO, Rivetti D, Pietrantonj C, Rivetti A, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008.