

Mortalidad en México por influenza y neumonía (1990-2005)

Pablo Kuri-Morales, M en C,⁽¹⁾ Fernando Galván, Fís Mat,^(1,2) Patricia Cravioto, Dr en C,^(1,2) Luis Alberto Zárraga Rosas, Nutr,⁽¹⁾ Roberto Tapia-Conyer, Dr en C.⁽³⁾

Kuri-Morales P, Galván F, Cravioto P, Zárraga-Rosas LA, Tapia-Conyer R. Mortalidad en México por influenza y neumonía (1990-2005). *Salud Publica Mex* 2006;48:379-384.

Kuri-Morales P, Galván F, Cravioto P, Zárraga-Rosas LA, Tapia-Conyer R. Mortality due to influenza and pneumonia in Mexico between 1990 and 2005. *Salud Publica Mex* 2006;48:379-384.

Resumen

Objetivo. Estimar el impacto de la vacuna contra la influenza en personas menores de dos años y mayores de 65, a través del análisis de la mortalidad por influenza y neumonía en la República mexicana entre 1990 y 2005, y determinar el patrón estacional de comportamiento de la mortalidad, la tendencia de mortalidad por volumen de defunciones por periodo estacional y la velocidad de mortalidad. **Material y métodos.** Los datos se tomaron del Sistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones (SEED-SSA). **Resultados.** El análisis mostró una tendencia de defunciones a la baja con una rapidez respectiva de 509 y 29 defunciones menos por año, así como una interrupción de la tendencia ascendente de la mortalidad por la vacunación. **Conclusiones.** La intervención por vacunación tiene costos positivos, tanto económicos como de calidad de vida, por lo que su implementación debe considerarse en un contexto que refleje una menor incidencia de hospitalizaciones y muertes.

Palabras clave: influenza; neumonía; mortalidad; vacuna influenza; México

Abstract

Objective. To estimate the impact of influenza vaccine in infants less than two years of age and in elders more than sixty-five years of age, through the analysis of mortality due to influenza and pneumonia in Mexico, between 1990 and 2005. To determine the seasonal pattern of mortality, the tendency of mortality by volume of deaths per seasonal period, and the speed rate of mortality. **Material and methods.** Data were taken from the Epidemiological and Statistical Mortality System (SEED-SSA per its abbreviation in Spanish). **Results and conclusions.** The analysis showed there is a tendency of deaths decrease at a rate of 509 deaths less per year in the infants group and 29 deaths less in the elders group. Also, the ascending tendency of mortality was interrupted by vaccination. The vaccination intervention has a positive economic effect and also helps improve the quality of life. Therefore, its implementation is expected to lower hospital admissions and deaths.

Key Words: influenza; pneumonia; mortality; influenza vaccine; México

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda causada por el virus de la influenza; estos patógenos pertenecen a la familia *Orthomixoviridae* y se clasifican en tres géneros o tipos: A, B y C, según sean las diferencias inmunológicas de las nucleoproteínas.

Desde el punto de vista epidemiológico, el virus influenza A es el principal causante de las epidemias invernales de influenza que se repiten cada año (influenza epidémica), mientras que el virus influenza B se presenta casi siempre en brotes epidémicos más localizados

(1) Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, México, DF, México.

(2) Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, DF.

(3) Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Secretaría de Salud, México, DF.

Fecha de recibido: 4 de noviembre de 2005 • **Fecha de aprobado:** 8 de junio de 2006
Solicitud de sobretiros: Pablo Kuri-Morales, Dirección General de Epidemiología. Fco. P. Miranda 177, 4° Piso, Unidad Lomas de Plateros. 01480 México, DF, México.
Correo electrónico: pkuri@dgepi.salud.gob.mx

y el virus influenza C se relaciona con la aparición de casos esporádicos.

En clínica, por lo regular, la influenza es una enfermedad autolimitada que afecta a la población general, y la morbilidad y mortalidad son en particular considerables en ciertos grupos de población denominados de riesgo; la afección se transmite con rapidez durante las epidemias estacionales y afecta de 10 a 20% de la población.¹

Las manifestaciones clínicas típicas de la influenza son fiebre, mialgias, dolor de garganta, rinitis y cefalea. La mayoría de las personas que contraen la influenza se restablece en una o dos semanas. En algunos individuos, las más de las veces mayores de 65 años, niños muy pequeños y sujetos con problemas crónicos de salud, la enfermedad puede complicarse o conducir a la neumonía, o ambas cosas. Los virus de la influenza que ocurren cada año durante el invierno se vinculan a menudo con un aumento en las tasas de hospitalización y mortalidad.²⁻⁴

A intervalos impredecibles, nuevos virus de la influenza emergen con un antígeno de superficie correspondiente a un subtipo distinto de las cepas que circularon el año anterior, un fenómeno que se conoce como cambio antigénico. Los antígenos de superficie resultan de particular interés en la inmunidad y la epidemiología; estos antígenos que residen en diferentes subunidades proteicas de la envoltura vírica son la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N).

Las variaciones de los antígenos H y N son las causas de los cambios de la epidemiología de la influenza; si estos virus poseen el potencial de transmitirse con facilidad de una persona a otra, se puede producir una amplia propagación y una grave epidemia.

En la actualidad, el efecto devastador del virus no se presenta, aunque las infecciones por este virus tienen gran importancia en salud pública, sobre todo por la alta morbilidad y mortalidad.

Se ha observado que las pandemias han aparecido a intervalos regulares de 10 a 20 años; esto se debe a la aparición de nuevos subtipos generados por la recombinación de regiones completas de genes y el reordenamiento genético que induce cambios antigénicos mayores.^{3,5}

Las pandemias de influenza, definidas como brotes globales de la enfermedad debidas a virus con nuevos subtipos antigénicos, han ocasionado elevadas tasas de mortalidad en seres humanos. Desde el siglo XVI se han documentado diversas pandemias de influenza, unas tres en cada siglo. Existen notorias diferencias entre ellas, pero tienen como característica común su rápida difusión. A lo largo del siglo XX se produjeron tres grandes pandemias de influenza, todas ellas por el virus del

tipo A, correspondientes a la aparición de los subtipos H1N1 (1918-1919, España), H2N2 (1957-1958, Asia) y H3N3 (1968-1969, Hong Kong).^{1,3,4,6}

En la actualidad, la vacunación es la mejor manera de prevenir la influenza y sus complicaciones. Aunque es imposible precisar los tiempos, los datos epidemiológicos sugieren una próxima aparición de otra pandemia con todas sus consecuencias. Por esa razón es de vital importancia saber que una pandemia de influenza podría comprometer la eficacia de los tres niveles de atención a la salud y por lo tanto es necesario tener una capacidad de respuesta adecuada.⁷⁻⁹

Se ha recomendado la vacunación anual contra la influenza en personas con alto riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la enfermedad y también en sus contactos más cercanos; cada año la vacunación antiinfluenza salva miles de vidas. La Organización Mundial de la Salud recomienda con insistencia la vacunación contra la influenza para aquellas personas que están en riesgo de contraer la infección, medida que es la más efectiva para reducir el efecto del padecimiento.¹⁰

Material y métodos

Para estimar el impacto de la vacuna contra la influenza en la población de menores de dos años y adultos mayores de 65, a través del análisis de la mortalidad por influenza y neumonía entre 1990 y 2005 en la República mexicana, se aplicó un diseño ecológico de series de tiempo, para el cual se tomaron las cifras nacionales de las defunciones por influenza y neumonía del Sistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones (SEED-SSA); con esa finalidad se utilizaron los códigos de clasificación para la influenza y la neumonía de la novena y décima revisiones de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9, CIE-10). En dichos códigos se usaron las claves 90 y J10-J11 para el caso de la influenza y las 17 y J12-J18 para la neumonía.

En virtud de que se consideró que la investigación carecía de riesgo, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio, no se sometió al comité de evaluación de ética.

Se obtuvieron las defunciones de influenza y neumonía por año y a continuación las defunciones de los menores de dos años y las de los mayores de 65; una vez separados los dos grupos se tomaron los totales de muertes por mes y se registraron los datos desde el mes de enero hasta el de diciembre de cada año.

Con estos datos se realizó un análisis de secuencias por mes para observar el patrón estacional de comportamiento de la mortalidad por influenza y neumonía y, a partir de este análisis, se establecieron periodos estacionales de julio de 1990 a junio de 1991, de julio de 1991 a junio de 1992 y así sucesivamente hasta junio de 2004 a julio de 2005.

Una vez determinados los periodos estacionales se promediaron las defunciones para cada mes y se calcularon el intervalo de confianza de 95%, la desviación estándar y la varianza. Se advirtió una menor homogeneidad de estos parámetros en ambos grupos de edad en el mes de enero, si bien el resto de los meses fue muy homogéneo y se observó una distribución normal.

Para reconocer las tendencias de mortalidad por volumen de defunciones se realizó un análisis de tendencias con el que se obtuvo el total de defunciones por periodo estacional, el cual se analizó con un modelo de regresión y correlación simple; en el modelo se consideraron los periodos estacionales como la variable independiente (x) y el total de defunciones por periodo estacional como la variable dependiente (y). Se utilizó el coeficiente de correlación (r^2) como una medida de precisión del modelo y se consideró una relevancia estadística el valor de $p < 0.05$. Asimismo, se llevó a cabo este análisis de la tendencia de mortalidad con tasas crudas y ajustadas, y fue posible observar que el comportamiento no cambiaba en relación con los datos crudos.

Por último, se obtuvo la velocidad de mortalidad de los periodos estacionales para detectar el punto de inflexión de disminución de la mortalidad relacionado con la aplicación nacional de la vacuna en el periodo de octubre a diciembre del año 2004. Los análisis se realizaron para el grupo de menores de dos años y para el de mayores de 65.

Resultados

Para la mortalidad por influenza y neumonía, con base en el número de las defunciones de los periodos estacionales secuenciales y en el análisis de la media y su intervalo de confianza para cada mes, se encontró que en los menores de dos años el mes de diciembre presentaba las mayores defunciones (770 def/mes), con un intervalo de confianza de 630 a 910 defunciones. Los periodos con menor mortalidad fueron los meses de agosto y junio, con 281 def/mes (IC, 198-365) y 262 def/mes (IC, 183-341), respectivamente (figura 1).

De igual modo, al analizar la media e intervalo de confianza de las defunciones para cada mes en los mayores de 65 años, se identificó que el mes de enero

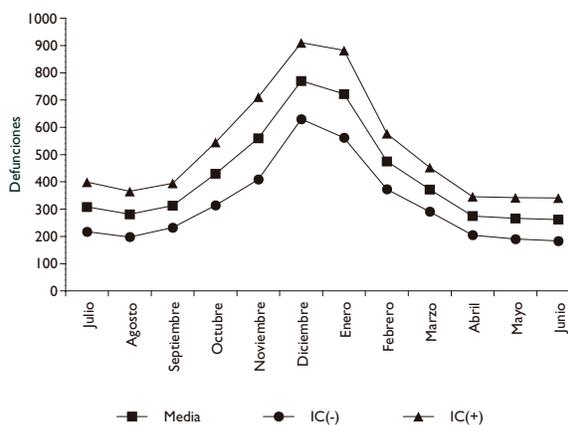
muestra las mayores defunciones (1 154 def/mes), con un intervalo de confianza de 1 023 a 1 285 defunciones. Los periodos con menor mortalidad fueron los meses de agosto y junio, con 471 def/mes (IC, 437-504) y 455 def/mes (IC, 400-510), respectivamente (figura 1).

Cuando se efectuó el análisis de tendencias para los dos grupos de edad se pudo observar que en los dos grupos había una tendencia descendente de las defunciones a través del periodo de estudio, además de que, si bien en los menores de dos años era más pronunciada, esto podía explicarse por la mayor vulnerabilidad inmunológica en esta etapa de la vida, así como la mayor susceptibilidad a las complicaciones de la enfermedad respecto del grupo de mayores de 65 años.

El análisis muestra que en los menores de dos años existe una tendencia al descenso del número de defunciones por periodo, con una rapidez de 509 defunciones menos por año y una elevada correlación de 0.94 (94%) estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (figura 3).

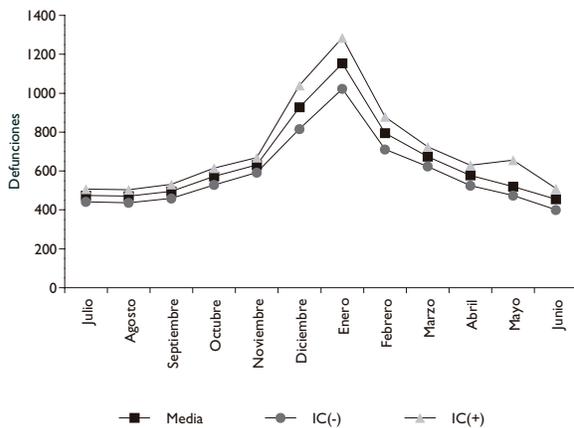
En cuanto a los mayores de 65 años, el análisis también muestra una tendencia a la baja del número de defunciones por periodo, con una rapidez de 29 defunciones menos por año, pero una escasa correlación de 0.016 (1.6%). Sin embargo, no fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$) (figura 4).

Para prefigurar la hipótesis del descenso atribuido a la vacuna aplicada en el 2004 se realizó el análisis de las velocidades de mortalidad, el cual permitiría describir en términos matemáticos los puntos de inflexión en el momento de disminución de la mortalidad.



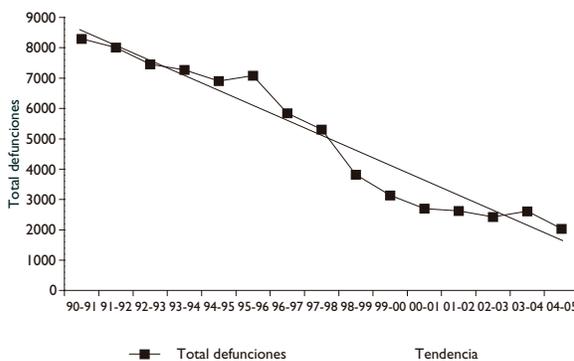
Fuente: Defunciones por influenza y neumonía según el Sistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones (SEED-SSA).

FIGURA 1. PATRÓN ESTACIONAL DE COMPORTAMIENTO DE LA MORTALIDAD POR INFLUENZA Y NEUMONÍA EN NIÑOS MENORES DE DOS AÑOS (MÉXICO, 1990-2005)



Fuente: Defunciones por influenza y neumonía según el Sistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones (SEED-SSA).

FIGURA 2. PATRÓN ESTACIONAL DE COMPORTAMIENTO DE LA MORTALIDAD POR INFLUENZA Y NEUMONÍA EN PERSONAS MAYORES DE 65 AÑOS (MÉXICO, 1990-2005)



Fuente: Defunciones por influenza y neumonía según el Sistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones (SEED-SSA).

FIGURA 3. TENDENCIA DE DEFUNCIONES POR INFLUENZA Y NEUMONÍA EN NIÑOS MENORES DE DOS AÑOS (MÉXICO, 1990-2005)

En este análisis se identificaron en los menores de dos años tres puntos críticos, entre ellos una disminución de 576 muertes en el último periodo (figura 5).

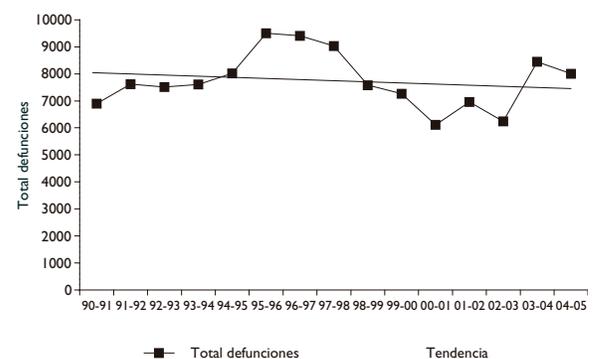
1. Del periodo estacional 1995-1996 al periodo estacional 1996-1997.
2. Del periodo estacional 1997-1998 al periodo estacional 1998-1999.
3. Del periodo estacional 2003-2004 al periodo estacional 2004-2005.

En los mayores de 65 años se reconocieron por igual tres puntos críticos y en ellos se observó una disminución de 446 muertes en el último periodo (figura 6).

1. Del periodo estacional 1995-1996 al periodo estacional 1996-1997.
2. Del periodo estacional 2002-2003 al periodo estacional 2003-2004.
3. Del periodo estacional 2003-2004 al periodo estacional 2004-2005.

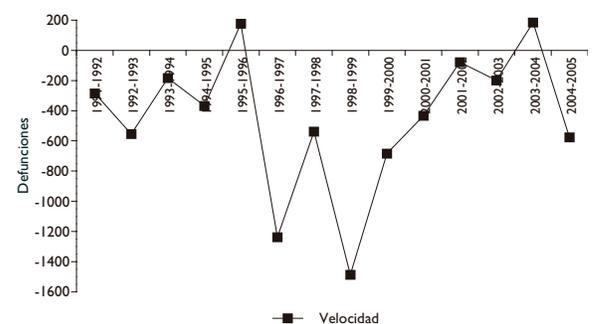
Discusión

En este estudio se intentó delinear un panorama general del patrón de comportamiento de la mortalidad por



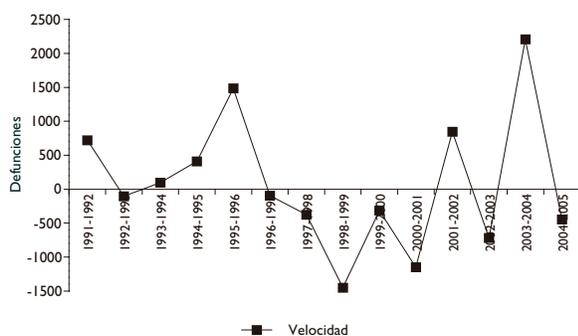
Fuente: Defunciones por influenza y neumonía según el Sistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones (SEED-SSA).

FIGURA 4. TENDENCIA DE DEFUNCIONES POR INFLUENZA Y NEUMONÍA EN PERSONAS MAYORES DE 65 AÑOS (MÉXICO, 1990-2005)



Fuente: Defunciones por influenza y neumonía según el Sistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones (SEED-SSA).

FIGURA 5. RITMO DE MORTALIDAD DE NIÑOS MENORES DE DOS AÑOS (MÉXICO, 1990-2005)



Fuente: Defunciones por influenza y neumonía según el Sistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones (SEED-SSA)

FIGURA 6. RITMOS DE MORTALIDAD DE LAS PERSONAS MAYORES DE 65 AÑOS (MÉXICO, 1990-2005)

influenza y neumonía, su tendencia y la velocidad de la mortalidad a través de un periodo de tiempo, así como cuantificar el efecto de la aplicación de la vacuna contra influenza en los menores de edad y personas mayores.

Los resultados reflejan una tendencia a la baja en la mortalidad por influenza entre los diferentes grupos de edad, así como un efecto positivo por la aplicación de la vacuna. Sin embargo, deben considerarse algunos factores cuando se evalúa un efecto protector de la vacuna de la influenza, incluidos la inmunogenicidad de la vacuna, la cepa viral circulante, la prevalencia de enfermedades en la población y las exposiciones previas al virus, factores que varían entre las estaciones y las diferentes regiones. Aunque no se tomaron en cuenta estos factores en el presente estudio para medir el efecto de la mortalidad por influenza, con el análisis de las velocidades se evaluó el punto de disminución de la tendencia de mortalidad y se identificó que en los periodos del año 2003-04 al 2004-05 tuvo lugar una interrupción de la tendencia, al parecer por la intervención de la aplicación de la vacuna contra la influenza realizada de octubre a diciembre del 2004. Dicho factor apoya la hipótesis de la disminución de la mortalidad por la gran cobertura de vacunación en el fortalecimiento de respuesta de anticuerpos. Estos datos son comparables con los de otros estudios (Govaert *et al.*, Nichol *et al.*, Gross *et al.*, Bergamo *et al.*), que han identificado este mismo efecto. Estas investigaciones, a través de otros indicadores como las admisiones hospitalarias por influenza y neumonía o la mortalidad, o ambas cosas, muestran que después de intervenciones por vacunación se ha reducido la tendencia de la mortalidad, así como los ingresos hospitalarios. No

obstante, hay que señalar que estas tendencias se han evaluado sólo de manera lineal y no como volumen de población.¹¹⁻¹⁴

Cabe mencionar que en este análisis se observó en los individuos mayores de 65 años una tendencia a la baja, aunque no significativa, lo cual indica que no es el mejor modelo para este grupo de edad.

En otros estudios de cohorte y casos y controles, Govaert y colaboradores encontraron que la vacuna fue 60% eficaz en la reducción de la influenza; Mangtani y colaboradores hallaron que los ancianos vacunados tuvieron menos probabilidad de morir durante los meses invernales que los no vacunados; por último, Voordouw y colaboradores identificaron una reducción de 24% de la mortalidad anual en relación con la revacunación, y Vu y colaboradores concluyen que la vacunación reduce las muertes invernales hasta 50%.^{11,15-17}

Por otro lado, cuando se han tomado consideraciones económicas de la efectividad de la vacuna de influenza sobre los casos y las muertes por influenza para adultos mayores, las mediciones muestran que el número de años que potencialmente se ganan con la vacuna incide más sobre el hecho de evitar muertes y menos sobre la discapacidad (hospitalización), ya que la recuperación es casi total por el padecimiento; además, en relación con el costo por año de vida con calidad ganada, la vacunación representa un costo positivo.¹⁸ De modo adicional, aun cuando este análisis se realizó con base en datos de los adultos mayores, es posible asumir que en los menores de edad se puede encontrar este efecto positivo, ya que la respuesta de los anticuerpos es mayor respecto de los adultos mayores, datos que apoyan los estudios inmunológicos en los que se observa que para la población mayor de 70 años la eficacia de la vacuna disminuye en grado considerable y ello propicia una baja prevención de la enfermedad y muerte por influenza.¹⁹

Sin embargo, el trabajo de Simonsen y colaboradores, a partir de un análisis de estadísticas vitales nacionales de 1980 a 2001, concluye que el estudio no es consistente con los hallazgos de investigaciones observacionales de una relación entre la vacunación y las muertes invernales. No obstante, dicha información sugiere que esta tendencia puede explicarse en parte por una baja vacunación y otros factores de confusión.²⁰

Asimismo, Reichert y colaboradores, que usaron datos nacionales de mortalidad de cuatro países, encontraron que tres de ellos tenían los mismos resultados que en Estados Unidos, en donde no cambió la mortalidad, y sólo en Japón el programa de vacunación se vio reflejado en la disminución de la mortalidad. Tales resultados pueden explicarse por las diferencias entre estos países respecto de Estados Unidos, por ejemplo

la constitución racial, la etnicidad y el grupo social, así como diferencias en los sistemas de salud.*

Aunque los resultados basados en estadísticas nacionales son consistentes con estudios observacionales de la relación de mortalidad por influenza y vacunación, aún existe controversia en este sentido; por lo tanto, es prematuro aseverar que la vacunación es la causa de la disminución de la tendencia de la mortalidad por influenza para el caso de México y es necesario esperar otro tiempo y evaluar los momentos de aplicación de la vacuna, así como continuar el seguimiento para confirmar dicha asociación.

Pese a ello, con este estudio se delinea bien un panorama general del comportamiento de la evolución de la enfermedad que permite continuar la evaluación de esta tendencia en años posteriores y suministrar evidencias más consistentes del efecto de la vacunación.

En este estudio se observaron algunas limitaciones: a) los datos tomados para el año 2005 al momento del estudio no estaban publicados oficialmente, aunque sí eran confiables; empero, con los datos oficiales se espera identificar las mismas tendencias; b) la fuente de los datos puede tener un margen de error de subregistro o sobrerregistro, aunque se trata de datos oficiales nacionales confiables que para el análisis de datos de mortalidad y modelos estadísticos representan herramientas epidemiológicas muy útiles para cuantificar el efecto de la mortalidad.

La influenza es una enfermedad sumamente transmisible en virtud de la variabilidad de reservorios que existen y por tanto el riesgo está latente. Como consecuencia, es un problema de salud pública por sus elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. Tal situación se observa en esta revisión en la que se describe su comportamiento en dos grupos de edad, los cuales son los más vulnerables, y el posible efecto de las intervenciones por vacunación; de igual modo, también se reconoce que la intervención por vacunación tiene costos positivos, tanto económicos como de calidad de vida, por lo que debe considerarse su implementación en un contexto de intervenciones que se refleje en una menor incidencia de hospitalizaciones y muertes en estos grupos de edad.

Aunque es imposible precisar la morbilidad o mortalidad por influenza, puesto que es escasa la especificidad del diagnóstico clínico de esta enfermedad y difícil el diagnóstico de laboratorio, el análisis de la mortalidad, apoyado en modelos matemáticos, representa herramientas epidemiológicas muy útiles en la

medición de la magnitud de la morbilidad o mortalidad para tomar decisiones en políticas de salud.

Referencias

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Gripe. España 2005. Disponible en: <http://www.msc.es/enfermedadeslesiones/enfransmisio/planpandemiagripeespañol.pdf>.
2. Kuszniierz GF, Imaz MS, Zerbinì EV, Savy V, Knez V, Sequeira MD. Effect of influenza epidemics on mortality in Santa Fe, Argentina, during 1992-1999. *Rev Panam Salud Publica* 2002;12(1):26-36
3. Manjarrez ZM, Arenas LG. Virus influenza: enigma del pasado y del presente. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1999;12(4):290-299.
4. Hollenbek JE. An avian connection as a catalyst to the 1918-1919 influenza pandemic. *Int J Med Sci* 2005;2(2):87-90.
5. Vilma L. Plan de preparación para la epidemia de influenza. El rol de la Organización Mundial de la Salud y Guías para la planificación Nacional y Regional. Ginebra, Suiza 1999. Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publication/influenza/whoplanspanish.pdf>.
6. Barriga AG, Arumir EC, Mercado GF. Influenza aviaria ¿la primera pandemia del siglo XXI?. *Rev Mex Patol Clin* 2004;51(1):16-23.
7. Velazco CJ, Medina GC. La prevención de la influenza. *Medicina universitaria* 2000;2(7):148-155.
8. Jofre ML, Perret PC, Dabanch PJ, Abarca VK, Olivares CR, Luchsinger FV, et al. Influenza: reemergencia de una antigua enfermedad y el potencial riesgo de una nueva epidemia. *Rev Chil Infect* 2005;22(1):75-88.
9. Talavera GA, Gongora BR, Lopez MI, et al. Detention of human influenza virus in Yucatan, Mexico. *Rev Invest Clin* 2002;54(5):410-419.
10. Piñón RA, Oropesa FS, Aragónés LC, et al. Influenza y vacunación. *Rev Biomed* 2005;16(1):45-53.
11. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals-A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272:1661-1665.
12. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Stenberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-784.
13. Gross PA, Hermogenes AV, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123:517-528.
14. Bergamo FP, Camargo DM, Dias LM. Impact of influenza vaccination on mortality by respiratory diseases among Brazilian elderly persons. *Rev Saude Pulica* 2005;39(1):1-6.
15. Mangtani P, Cumberland P, Hodgson CR, Roberts JA, Cutts FT, Hall AJ. A cohort study of the effectiveness of influenza vaccine in older people, performed using the United Kingdom general practice research database. *J Infect Dis* 2004;190:1-10.
16. Vordoouw AC, Sturkenboom MC, Dieleman JP, et al. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA* 2004;292:2089-2095.
17. 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;20:1831-1836.
18. Gutiérrez JP, Bertozzi SM. Vacunación contra influenza para adultos mayores en México: consideraciones económicas. *Salud Publica Mex* 2005;47(3):234-239.
19. Goronzy JJ, Fulbrigh JW, Crowson CS, et al. Value of immunological markers in predicting responsiveness to influenza vaccination in elderly individuals. *J Virol* 2001;75:12182-12187.
20. Simonsen L, Reicher TA, Viboud C, et al. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch Intern Med* 2005;165:265-272.

* Reichert TA, Hampson A, Tam T et al. National vaccination programs for the control of influenza: no evidencia de a reduction in excess mortality in four countries (a report from the MISMS study). Documento no publicado.