



ORIGINAL

Vacunación antigripal y mortalidad invernal en pacientes diabéticos mayores de 65 años

C. de Diego^{a,*}, Á. Vila-Córcoles^a, O. Ochoa-Gondar^a, A. Valdivieso^a, V. Arija^b y T. Rodríguez-Blanco^b

^aServicio de Atención Primaria de Tarragona-Valls, Institut Català de la Salut, Tarragona, España

^bDepartamento de Estadística y Epidemiología, IDIAP Jordi Gol i Gurina, Barcelona, España

Recibido el 2 de marzo de 2009; aceptado el 29 de julio de 2009

Disponible en Internet el 15 de enero de 2010

PALABRAS CLAVE

Vacuna antigripal;
Ancianos;
Diabetes mellitus;
Mortalidad

KEYWORDS

Influenza vaccine;
Elderly;
Diabetes mellitus;
Mortality

Resumen

Introducción: Analizar el impacto de la vacunación antigripal anual sobre la mortalidad invernal en una cohorte de diabéticos mayores de 65 años seguidos durante 4 años.

Material y métodos: Cohorte de 2.650 individuos mayores de 65 años con diabetes mellitus, no institucionalizados, seguidos desde enero de 2002 hasta abril de 2005, pertenecientes a 8 áreas básicas de salud. El estado vacunal antigripal se consideró como una condición cambiante en el tiempo y la variable principal fue la muerte por todas las causas en los períodos enero-abril del cuatrienio de estudio.

Resultados: Globalmente, durante los períodos enero-abril de 2002-2005, la mortalidad invernal (por 100.000 personas/semana) fue de 97,0 para vacunados y de 110,5 para no vacunados, con un riesgo atribuible de 13,5 muertes invernales por 100.000 personas/semana (IC 95%: -11,4 a 38,4). La recepción de la vacuna antigripal se asoció con una reducción no significativa del 12% en el riesgo de mortalidad invernal por cualquier causa (riesgo relativo: 0,88; IC 95%: 0,67-1,19).

Conclusión: Nuestros datos apuntan hacia un pequeño beneficio de la vacunación antigripal para disminuir la mortalidad invernal en pacientes diabéticos mayores de 65 años, aunque la posibilidad de un efecto nulo no puede ser excluida totalmente.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

Influenza vaccination and winter mortality in diabetic patients over 65 years

Summary

Introduction: To analyze the effectiveness of annual influenza vaccination on winter mortality in a cohort of diabetic patients over 65 years followed-up for 4 years.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cintadcc@tinet.org (C. de Diego).

Methods: Cohort of 2650 non-institutionalized, individuals older than 65 years with Diabetes Mellitus, followed-up from January 2002 until April 2005, from 8 primary health care centers. The vaccination status was considered as a condition changing over time and the endpoint was death from all causes in the period from January to April of the 4-year study period.

Results: Overall, during the January to April periods including the years 2002–2005, the winter mortality (per 100,000 person-week) was 97.0 for vaccinated and 110.5 for non-vaccinated subjects, with an attributable risk of 13.5 deaths per 100,000 person-weeks in winter (95% CI: –11.4 to 38.4). The reception of the influenza vaccine was associated with a non-significant reduction of 12% in the risk of mortality from all causes during winter in the 2002–2005 overall period (relative risk 0.88; 95% CI: 0.67–1.19).

Conclusion: Our data suggest a small benefit of influenza vaccination to reduce winter mortality in diabetic patients over 65 years, although the possibility of no effect cannot be excluded completely.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Introducción

El virus de la gripe es uno de los mayores causantes de morbimortalidad, sobre todo por enfermedades respiratorias. La incidencia de gripe es mayor en niños y adultos jóvenes, pero la morbilidad asociada y la mortalidad aumentan con la edad, especialmente en individuos con enfermedades crónicas de base como la diabetes mellitus^{1–3}.

El impacto de las epidemias anuales de gripe sobre la morbimortalidad en personas mayores y la efectividad de la vacuna antigripal han sido la base de la implementación de programas de vacunación en personas mayores a nivel mundial⁴.

La inmunización antigripal es importante en la medicina preventiva de enfermedades crónicas como la diabetes, en la cual el equipo de atención primaria tiene un papel protagonista. De acuerdo con el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), el American Academy of Family Physicians (AAFP), el Ministerio de Sanidad y Consumo y las recomendaciones del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC), la vacunación anual de individuos de alto riesgo antes de la época gripal es la medida más efectiva para reducir el impacto de la gripe. En relación con la diabetes mellitus, el objetivo en la atención primaria debería ser la inmunización de todas aquellas personas diabéticas, sobre todo si tienen factores de riesgo como enfermedad renal o cardíaca, o aquellas que han sido hospitalizadas recientemente⁵.

Aunque la efectividad de la vacuna antigripal en la prevención de la mortalidad ha sido extensamente estudiada en pacientes institucionalizados y hospitalizados en épocas de alta actividad gripal, hay pocos estudios sobre el beneficio clínico de la vacunación a medio o largo plazo en pacientes no institucionalizados^{6–14}, y poco se sabe sobre la efectividad de los programas de vacunación anual de personas mayores con patología de riesgo¹⁵.

Con objeto de estudiar el impacto potencial vacunal en la prevención de mortalidad en nuestro medio se realizó un estudio de cohortes que incluyó 11.240 personas no institucionalizadas mayores de 65 años y que fueron seguidas entre los años 2002–2005. Los análisis de la efectividad de la

vacuna antigripal en personas mayores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y con cardiopatía han sido publicados previamente^{16–18}. En el presente estudio nos planteamos analizar la relación entre la vacunación antigripal anual y la mortalidad invernal en el subgrupo de 2.650 diabéticos seguidos durante el cuatrienio de estudio.

Material y métodos

Diseño del estudio, emplazamiento y criterios de inclusión/exclusión

Estudio de cohortes multicéntrico. Se incluyó a todos los diabéticos de 65 años o más (n=2.650), no institucionalizados, asignados a las 12 áreas básicas de salud (ABS) del Servicio de Atención Primaria de la región de Tarragona-Valls, pertenecientes al Institut Català de Salut. Se eligió como participantes a 8 de las 12 ABS, teniendo en cuenta la existencia de historia clínica informatizada desde 1999 o antes. Las 4 restantes ABS quedaron fuera del estudio al no cumplir este requisito.

La cohorte incluyó un total de 2.650 pacientes que constaban registrados como diabéticos y fueron seguidos desde el comienzo del estudio (1 de enero de 2002) hasta el cese por traslado, muerte o final del estudio (30 de abril de 2005). El estudio fue aprobado por el comité ético del Institut Català de la Salut.

Todas las ABS participantes tenían historias clínicas informatizadas, con registro de inmunizaciones, análisis clínicos, medicación y diagnósticos codificados según la clasificación internacional de enfermedades en su 9.^a revisión (ICD-9). El registro electrónico de cada miembro de la cohorte fue usado para conocer el estado vacunal y para identificar la presencia de diabetes mellitus y comorbilidades.

Estado vacunal

El período gripal fue definido como el período durante el cual son generalmente diagnosticados los cuadros *influenza-like* en el área de estudio, considerándose entre el 1 de enero hasta el 30 de abril para cada año.

El estado vacunal se consideró como una condición dicotómica (vacunado-no vacunado) variable en el tiempo durante el período de estudio. Por ejemplo, en el análisis de todo el período de estudio, una misma persona podía estar no vacunada en el año 2002, vacunada en el año 2003 y no vacunada en el año 2004, de acuerdo con la recepción o no de la vacuna antigripal el otoño previo.

Medida del efecto

La variable principal fue la muerte por todas las causas. Inicialmente se reclutaron las muertes en la base de datos demográficos de la institución (actualizado mensualmente con datos administrativos sobre muertes, pacientes trasladados o nuevos pacientes asignados). Posteriormente, se completó y validó la fecha exacta de muerte con una revisión de los registros civiles municipales. Finalmente, las muertes fueron clasificadas como ocurridas dentro del período gripal (enero-abril) o fuera del período gripal (mayo-diciembre).

Covariables

Se incluyeron edad, sexo, enfermedad pulmonar crónica (incluyendo asma, enfisema o bronquitis crónica), enfermedad cardíaca crónica, hipertensión, obesidad, tabaquismo, inmunodeficiencia (cáncer de órgano sólido o neoplasia hematológica), nefropatía crónica grave (síndrome nefrótico, insuficiencia renal, diálisis o trasplante renal), enfermedad hepática grave (cirrosis), asplenia funcional o anatómica, sida, terapia oral corticoidea de larga duración (20 mg/día de prednisona) u otra medicación inmunosupresiva. La presencia de condiciones de comorbilidad fue determinada por revisión de códigos diagnósticos en la historia clínica electrónica para cada miembro de la cohorte.

Pruebas estadísticas

Las tasas de mortalidad fueron calculadas como personas/año y personas/semana (en el numerador, el número de muertes, y en el denominador, el total de personas-tiempo). El riesgo atribuible (RA) fue la diferencia entre las tasas de mortalidad entre los no vacunados y los vacunados (RA=incidencia en expuestos-incidencia en no expuestos). El número necesario de vacunaciones anuales antigripales para evitar una muerte fue calculado por períodos gripales (enero-abril=17,1 semanas) y fue calculado como el inverso del RA (número necesario de vacunaciones=1/RA). Para comparar variables categóricas entre grupos se utilizó el test de Ji cuadrado, y para las variables continuas el test de la t de Student. Todos los resultados se expresan con su intervalo de confianza (IC) del 95%.

Se hicieron análisis separadamente por período gripal (enero-abril) y 4 análisis suplementarios por años y período gripal. El estado vacunal fue una covariable cambiante en el tiempo en el estudio estratificado por períodos gripales y una condición fija dicotómica (vacunado/no-vacunado) en el análisis por años.

Resultados

Considerando los 40 meses del período de estudio, los 2.650 miembros de la cohorte fueron observados por un total de 8.167 personas/año (426.143 personas/semana). La edad media al inicio del estudio era de 74,4 años (desviación estándar: 6,7), siendo un 58,8% mujeres. Fallecieron 384 (14,5%) durante el período de estudio (167 durante enero-abril y 217 durante mayo-diciembre) y 38 (1,4%) fueron pérdidas.

Un total de 2.180 (82,3%) de los sujetos tenían, además de la diabetes, alguna otra comorbilidad, principalmente hipertensión arterial (66,6%), cardiopatía (16,3%) o enfermedad pulmonar crónica (12,3%). La tabla 1 muestra las características basales de la cohorte de estudio al inicio del período de seguimiento.

Si consideramos los sujetos elegibles en cada campaña vacunal, la cobertura alcanzó un 59,8% en el otoño de 2001, un 65,8% en el otoño de 2002, un 70,8% en el otoño de 2003 y un 71,3% en el otoño de 2004. En total, 168.512 personas/semana fueron observadas dentro de los períodos enero-abril, de los cuales 112.416 personas/semana (66,8%) correspondían a personas vacunadas y 56.096 personas/semana no habían recibido la vacuna antigripal en el otoño previo.

A lo largo del período de estudio, la tasa de mortalidad por cualquier causa fue de 47,5 muertes por 1.000 personas/año (IC 95%: 43,0-52,3). La mortalidad varió significativamente durante los meses del año, observándose 167 muertes durante enero-abril y 217 muertes durante mayo-diciembre, lo cual significó una tasa de mortalidad (por 100.000 personas/semana) de 90,2 (IC 95%: 81,5-99,3) durante el período total de estudio; 99,1 (IC 95%: 84,8-114,9) en el período enero-abril, y 84,2 (IC 95%: 73,6-95,8) dentro del período mayo-diciembre.

Durante la suma de los cuatro períodos enero-abril 2002-2005, se observaron 106 muertes entre las personas que habían recibido la vacuna antigripal en el otoño previo y 61 muertes entre las personas que no la habían recibido; esto significó una tasa de mortalidad invernal (por 100.000 personas/semana) de 97,0 (IC 95%: 80,1-116,4) en vacunados y de 110,5 (IC 95%: 85,3-140,5) en no vacunados. Estos valores supusieron un RA para no vacunados de 13,5 muertes invernales por 100.000 personas/semana (IC 95%: -11,4 a 38,4) a lo largo del período total de estudio. El RA a lo largo del estudio fue de 2,3 muertes por 1.000 personas/invierno (IC 95%: -1,9 a 6,6).

El análisis global del cuatrienio estudiado (2002-2005) mostró que la recepción de una dosis de vacuna antigripal en el otoño previo no se asociaba a una reducción significativa en el riesgo de mortalidad invernal por cualquier causa (RR: 0,88; IC 95%: 0,67-1,19).

Cuando analizamos separadamente la relación entre la recepción de la vacuna antigripal en cada otoño y el riesgo de muerte por cualquier causa en el siguiente invierno, tampoco observamos un efecto protector estadísticamente significativo, con unos RR para vacunados que oscilaron entre un 0,67 (IC 95%: 0,29-1,48) en el período gripal 2001-2002, un 0,77 (IC 95%: 0,43-1,39) en el período 2002-2003, un 0,79 (IC 95%: 0,41-1,56) en el período 2003-2004 y un 0,97 (IC 95%: 0,48-1,82) en el período 2004-2005.

La tabla 2 muestra las coberturas vacunales, el número de muertes y los diferentes resultados evaluando la relación

Tabla 1 Características de la población de estudio al comienzo del período de seguimiento (1 enero de 2002)

	Hombres (n=1.093) Número de personas (%)	Mujeres (n=1.557)	p ^a
Grupo de edad ^b			
65–74 años	658 (60,2)	830 (53,3)	0,001
75–84 años	374 (34,2)	565 (36,3)	
≥85 años	61 (5,6)	162 (10,4)	
Recepción vacuna antigripal en el año previo (otoño de 2001)			
Vacunados	670 (61,3)	916 (58,8)	0,202
No vacunados	423 (38,7)	641 (41,2)	
Número de visitas ambulatorias en los 2 años previos			
0–14 visitas	211 (19,3)	191 (12,3)	0,001
15–29 visitas	374 (34,2)	510 (32,8)	
30 o más visitas	508 (46,5)	856 (55,0)	
Comorbilidad asociada			
Diabetes mellitus	1.093 (100)	1.557 (100)	–
Cardiopatía	160 (14,6)	273 (17,5)	0,047
EPOC	212 (19,4)	115 (7,4)	0,001
HTA	611 (55,9)	1.154 (74,1)	0,001
Obesidad	209 (19,1)	469 (30,1)	0,001
Tabaquismo	190 (17,4)	20 (1,3)	0,001
Hepatopatía	37 (3,4)	31 (2,0)	0,025
Nefropatía	56 (5,1)	63 (4,0)	0,187
Neoplasia activa	37 (3,4)	32 (2,1)	0,034
Medicación inmunosupresiva	73 (6,7)	83 (5,3)	0,147

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial.

^aLos valores de p fueron calculados con el test de Ji cuadrado.

^bLa edad media de hombres y mujeres fue de 73,65 años (DE: 6,2) y 74,8 años (DE: 7,0), respectivamente; p<0,001.

entre la recepción de la vacuna antigripal en el otoño previo y la mortalidad invernal por todas las causas durante cada una de las estaciones gripales 2002–2005.

Discusión

Aunque existe consenso para la recomendación de la vacuna antigripal en personas mayores y adultos de alto riesgo^{2,3}, la magnitud de la efectividad clínica y el beneficio de las campañas vacunales anuales son controvertidos^{14,15,19}.

Nuestro estudio apunta un posible efecto beneficioso de la vacunación en la reducción de mortalidad invernal en los pacientes diabéticos mayores de 65 años, puesto que, globalmente y para cada una de las cuatro estaciones gripales analizadas, los pacientes vacunados presentaron menores tasas de mortalidad invernal por cualquier causa que los no vacunados. Sin embargo, nuestros hallazgos deben ser interpretados con cautela puesto que, considerando el relativamente bajo número de eventos, nuestros resultados no alcanzaron significación estadística en ninguno de los períodos analizados.

Nuestros resultados son inferiores a los reportados por Voordouw et al en un estudio de cohortes retrospectivo en mayores de 65 años en Holanda, que demostraron que la vacunación anual estaba asociada a una reducción del riesgo de mortalidad de aproximadamente el 24% durante el período total de estudio y de un 28% durante los períodos epidémicos¹⁰.

En el presente estudio, las coberturas vacunales anuales variaron entre el 59,8 y el 71,3%, datos que concuerdan con otros reportados en gente mayor con diabetes mellitus en España y otros países desarrollados, donde aproximadamente un 30% de estos pacientes diabéticos no se vacuna anualmente contra la gripe^{1,2,20–22}.

En el presente estudio se analizaron 4 épocas gripales, con variabilidad interanual sustancial de virus circulantes y con buena correlación antigénica entre las cepas circulantes y vacunales²³. Durante nuestro período de estudio (2002–2005), la actividad gripal en los países del hemisferio norte fue moderada-débil en la mayoría de los países, y se asoció con una circulación mixta de virus A y B. En este período, las cepas vacunales y las circulantes predominantes (principalmente A [H3N2]) fueron coincidentes^{24–27}.

Aunque el beneficio de la vacunación antigripal para prevenir hospitalización y muerte ha sido largamente estudiado, la efectividad de la vacunación antigripal no es bien conocida en la mayoría de las causas específicas de muerte, excepto para la neumonía. En el año 2007, Wang et al analizaron datos de mortalidad durante 10 meses de 102.689 pacientes de 65 años o más en el sur de Taiwán, describiendo que la vacuna antigripal se asoció con un 44% de menor riesgo de mortalidad por todas las causas y una reducción significativa de un 55% en el riesgo de muerte por diabetes ente los sujetos vacunados⁷.

Recientes estudios sugieren que existe una clara asociación entre la gripe, las infecciones respiratorias y el desencadena-

Tabla 2 Incidencia y riesgo de mortalidad por cualquier causa entre la población a estudio durante los períodos gripales 2002–2005 según la recepción o no de la vacuna antigripal

Año parámetro	2002	2003	2004	2005
<i>Número de sujetos elegibles</i>	2.650	2.558	2.422	2.286
No vacunados	1.064	876	707	657
Vacunados	1.586	1.682	1.715	1.629
Cobertura vacunal	59,8%	65,8%	70,8%	71,3%
<i>N.º defunciones enero–abril</i>	24	47	38	58
<i>N.º defunciones mayo–diciembre</i>	62	81	74	–
<i>N.º pérdidas periodo total</i>	6	8	24	–
<i>Seguimiento vacunados</i>	27.088	28.601	29.182	27.545
(112.416 personas/semana enero–abril)	18.127	14.855	12.007	11.107
<i>Seguimiento no vacunados (56.096 personas/semana enero–abril)</i>	45.215	43.456	41.189	38.652
<i>Total 168.512</i>				
<i>N.º defunciones enero–abril</i>				
No vacunados	12 (1,1%)	19 (2,2%)	13 (1,8%)	17 (2,6%)
Vacunados	12 (0,8%)	28 (1,7%)	25 (1,5%)	41 (2,5%)
<i>Tasa de mortalidad por 100.000 personas/semana</i>				
No vacunados	66,2	127,9	108,27	153,06
IC 95%	(34,4–114,9)	(77,4–198,7)	(57,9–184,1)	(87,5–245,1)
Vacunados	44,3	97,9	85,67	148,85
IC 95%	(22,9–77,2)	(65,3–140,9)	(55,6–126,0)	(105,7–202,3)
<i>Tasa de mortalidad por todas las causas por 1.000 personas-periodo invernal</i>				
No vacunados	11,3	21,7	18,4	25,9
IC 95%	(5,9–19,7)	(13,3–34,1)	(9,9–31,5)	(15,1–42,1)
Vacunados	7,6	16,7	14,6	25,2
IC 95%	(3,9–13,2)	(11,2–24,2)	(9,5–21,6)	(18,2–34,8)
<i>Riesgo atribuible por 1.000 personas y periodo invernal</i>				
IC 95%	3,7	5,0	3,8	0,7
	–3,9 a 11,4	–6,4 a 16,5	–7,6 a 15,2	–18,3 a 19,7
<i>Riesgo relativo^a</i>				
IC 95%	0,67	0,77	0,79	0,97
	0,29–1,48	0,43–1,39	0,41–1,56	0,48–1,82
P	0,320	0,389	0,510	0,732

IC: intervalo de confianza.

^aRiesgo relativo en vacunados respecto no vacunados.

miento de eventos cardiovasculares agudos (infartos agudos de miocardio, muerte súbita, accidentes vasculares cerebrales), y, por tanto, la vacuna antigripal reduciría no sólo la muerte específica por gripe o neumonía, sino que de forma indirecta reduciría la muerte por eventos cardiovasculares²⁷.

En el presente estudio, como medida del efecto hemos elegido mortalidad por todas las causas para minimizar un posible sesgo de clasificación y falta de poder estadístico en el análisis de mortalidad específica. En general, cuando el evento de interés es la muerte, la mortalidad por todas las causas se considera como un evento más robusto que la causa específica de muerte²⁸. Considerando, además, las dificultades de la confirmación serológica de las infecciones por el virus de la gripe, la mortalidad por todas las causas es considerada como un parámetro aceptable para evaluar la efectividad de la vacuna antigripal en varios estudios observacionales^{29,30}.

Debido a las dificultades que comporta un diagnóstico serológico y atendiendo a los problemas éticos derivados de un diseño randomizado, la efectividad de la vacuna a nivel

poblacional ha sido evaluada generalmente mediante estudios observacionales que utilizaban índices poco específicos y/o indirectos de efectividad (incidencia de cuadros *influenza-like*, hospitalizaciones y muerte por enfermedad respiratoria o por cualquier causa). La efectividad descrita hasta ahora de la vacuna antigripal para reducir la mortalidad por todas las causas se ha situado entre un 45–56% en estudios de cohortes y un 17–30% en estudios de casos y controles^{29,30}. La efectividad de la vacuna antigripal para prevenir la mortalidad por todas las causas es controvertida. Simonsen et al analizaron las coberturas vacunales y estimaron la mortalidad relacionada con la gripe y las muertes por cualquier causa en 33 períodos gripales desde 1968 a 2001 en población anciana de EE. UU., sin encontrar correlación entre el aumento de cobertura vacunal después de 1980 con las descendentes tasas de mortalidad en cualquier grupo de edad, y concluyeron que muchos estudios sobrestimaban sustancialmente los beneficios de la vacuna¹⁹.

En nuestro estudio, la diferencia entre la mortalidad por todas las causas en no vacunados y vacunados fue de 13,5 muertes por 100.000 personas/semana durante el período enero-abril total. Esto implicaría un RA de 2,3 muertes por 1.000 personas/invierno y, por tanto, un número aproximado de 431 vacunaciones anuales necesarias para prevenir una muerte, aunque debe resaltarse que el IC del RA no excluyó la posibilidad de un efecto negativo de la vacunación.

Algunas cuestiones metodológicas deben ser comentadas para una mejor valoración de los resultados. El estado vacunal se consideró como una variable dicotómica (“vacunado” o “no vacunado”) para cada año, pero otras categorías tales como “primera vacunación”, “revacunación”, “vacunación interrumpida” o “reestablecimiento de la vacunación”, que pueden influir en los efectos de la vacuna antigripal, no se consideraron^{4,13}. En nuestro estudio, la situación vacunal y la presencia de comorbilidad fueron consideradas sobre la base de la información registrada. Somos conscientes de que puede haber existido un cierto sesgo de clasificación al considerar como no vacunadas a algunas personas que en realidad podrían haber estado vacunadas pero en las que este hecho no constase registrado en nuestras fuentes de datos (por falta de reinformación de la vacunación o por vacunación fuera del ABS). Un problema similar, motivado por las mismas razones, puede haberse producido en la consideración de los antecedentes de factores de riesgo y/o patologías crónicas de la población estudiada. Por último, y tratándose de un estudio no randomizado, un posible problema puede radicar en la falta de comparabilidad inicial de los grupos. Este hecho puede haber supuesto cierta infraestimación de la efectividad vacunal, puesto que los vacunados eran algo más viejos y tenían más comorbilidad que los no vacunados.

La eficacia de la vacunación antigripal y la estimación del impacto de ésta sobre la morbimortalidad han sido las bases para la implementación de los programas de vacunación en gente mayor y en individuos de riesgo^{2,3,23,30}. Nuestros datos sugieren un beneficio de la vacunación antigripal en pacientes diabéticos, incluso en épocas gripales moderadas y de baja severidad. Para confirmar esta tendencia es necesaria la realización de estudios que controlen mejor las variables principales, los criterios de selección y amplíen el tiempo de seguimiento para estimar la verdadera efectividad de la vacuna antigripal en pacientes diabéticos en nuestro medio, con el fin de desarrollar e implementar nuevas estrategias vacunales. No olvidemos que el gold estándar sería conseguir un 100% de vacunaciones entre los pacientes diabéticos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

Este estudio está becado con una de la Fundación Jordi Gol i Gurina, Barcelona.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los médicos de familia y enfermeras de los centros de Atención Primaria de Tarragona-Valls su colaboración en este estudio.

Bibliografía

1. Heymann Ad, Shapiro Y, Chodick G, Shalev V, Kokia E, Kramer E, et al. Reduced hospitalizations and death associated with influenza vaccination among patients with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2581–4.
2. Centres for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2004;53:1–40.
3. WHO. Influenza vaccines. Recommendations for the use of inactivated influenza vaccines and other preventive measures. *Wkly Epidemiol Rec*. 2000;75:281–8.
4. Voordouw AC, Sturkenboom MC, Dieleman JP, Stijnen T, Smith DJ, Van der Lei J, et al. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA*. 2004;292:2089–95.
5. Smith SA, Poland GA, American Diabetes Association. Influenza and pneumococcal immunization in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:S111–3.
6. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, Raymond NT. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect*. 1997;119:335–41.
7. Wang CS, Wang ST, Lai CT, Lin LJ, Chou P. Impact of influenza vaccination on major cause-specific mortality. *Vaccine*. 2007;25:1196–203.
8. Örtqvist A, Granath F, Askling J, Hedlund J. Influenza vaccination and mortality: Prospective cohort study of the elderly in a large geographical area. *Eur Respir J*. 2007;30:407–8.
9. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med*. 2007;357:1373–81.
10. Voordouw BC, van der Linden PD, Simonian S, van der Lei J, Sturkenboom MC, Stricker BH. Influenza vaccination in community-dwelling elderly: Impact on mortality and influenza-associated morbidity. *Arch Intern Med*. 2003;163:1089–94.
11. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low, intermediate, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med*. 1998;158:1769–76.
12. Nordin J, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, Petrucci R, Wei F, et al. 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. *J Infect Dis*. 2001;184:665–70.
13. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, Nichol KL, Rutten GE, Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006;29:1771–6.
14. 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.
15. Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, Miller MA, Jackson LA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: An ongoing controversy. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:658–66.
16. Vila-Corcoles A, Rodríguez T, de Diego C, Ochoa O, Valdivieso A, Salsench E, et al. EPIVAC Study Group. Effect of influenza vaccine status on winter mortality in Spanish community-

- dwelling elderly people during 2002–2005 influenza periods. *Vaccine*. 2007;25:6699–707.
17. Vila-Córcoles A, Ochoa O, de Diego C, Valdivieso A, Herreros I, Bobé F, et al. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic pulmonary disease. *Int J Clin Pract*. 2008;62:10–7.
 18. De Diego C, Vila-Córcoles A, Ochoa O, Rodríguez-Blanco T, Salsench E, Hospital I, et al. EPIVAC Study Group. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic heart disease. *Eur Heart J*. 2009;30:209–16.
 19. Simonsen L, Reichert TA, Viboud C, Blackwelder WC, Taylor RJ, Miller MD. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch Intern Med*. 2005;165:265–72.
 20. Hak E, Buskens E, van Essen GA, de Bakker DH, Grobbee DE, Tacken MA, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: The PRISMA study. *Arch Intern Med*. 2005;165:274–80.
 21. Sarria-Santamera A, Timoner J. Influenza vaccination in old adults in Spain. *Eur J Public Health*. 2003;13:133–7.
 22. Jiménez-García R, Mayo-Montero E, Hernández-Barrera V, Garrido PC, Martínez-Hernández D, de Miguel AG. Influenza vaccination among diabetic adults: Related factors and trend from 1993 to 2001 in Spain. *Diabetes Care*. 2005;28:2031–3.
 23. Fukuda K, Cox NJ, Bridges CB, Levandowski RA. Influenza vaccine-inactivated. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editores. *Vaccines*, 4 ed. Philadelphia: Saunders; 2004.
 24. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2003 influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*. 2002;77:341–8.
 25. WHO. Influenza in the world. 1 October 2002–30 September 2003. *Wkly Epidemiol Rec*. 2003;78:393–6.
 26. WHO. Influenza in the world 1 October 2003–30 September 2004. *Wkly Epidemiol Rec*. 2004;79:385–92.
 27. Madjid M, Miller C, Zarubaev VV, Marinich IG, Kiselev OI, Lobzin YV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: Results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J*. 2007;28:1205–10.
 28. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival analysis part I: Basic concepts and first analyses. *Br J Cancer*. 2003;89:232–8.
 29. Gross PA, Hermogenes AW, 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;123:518–27.
 30. 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.