

ARTÍCULO ORIGINAL

Efectividad de la vacuna contra influenza: metanálisis de literatura

José Moreno, Fernando De la Hoz, Alejandro Rico, Karol Cotes, Alexandra Porras

Grupo de Epidemiología, Subdirección de Investigaciones, Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C., Colombia

Introducción. Las altas tasas de infección y los grandes costos, especialmente en población de alto riesgo, hacen de la influenza estacional una enfermedad de gran interés en salud pública. Esta situación ha motivado el desarrollo de investigaciones relacionadas con las medidas de control necesarias para mitigar su impacto. Desde esta perspectiva, la inmunización constituye una pieza clave en el entramado de las intervenciones requeridas. Sin embargo, el conocimiento existente frente a su efectividad como medida de salud pública en países tropicales, es relativamente poco.

Objetivos. Evaluar la efectividad de la vacuna mediante los resultados reportados en la literatura publicada sobre el tema.

Materiales y métodos. Mediante técnicas de metanálisis, se resumieron los resultados de estudios epidemiológicos analíticos observacionales. Se llevó a cabo una evaluación crítica de cada uno de los estudios para identificar los potenciales sesgos y limitaciones metodológicas.

Resultados. Se encontraron 257 estudios, de los cuales se incluyeron 28 en el análisis final. El estimativo agregado de efectividad de la vacuna para hospitalización fue de 0,74 (IC95% 0,68-0,81) en adultos mayores en los estudios de casos y controles. Para los estudios de cohortes el estimativo obtenido fue de 0,80, (IC95% 0,68-0,91). También se analizaron otros desenlaces y, de manera general, se evidenció un efecto protector en la vacuna.

Conclusiones. Los análisis sugieren la vacunación como medida masiva de control para influenza en adultos mayores de 65 años. Existe un importante vacío de conocimiento en la efectividad de la vacuna en niños menores de dos años y madres gestantes.

Palabras clave: vacuna contra la influenza, efectividad, eficacia, metaanálisis.

Flu vaccine effectiveness: a metaanalysis

Introduction. Seasonal influenza is a disease of great interest in public health due to its high rates of infection and big costs, especially in high-risk population. This situation has motivated studies related to development of control measures necessary to mitigate its impact. Immunization constitutes a key role in providing the necessary interventions; however, little information is available about its effectiveness as public health measure in tropical countries.

Objective. The vaccine effectiveness was evaluated by means of published results in the scientific literature.

Materials and methods. Meta-analysis techniques were used to summarize the results of epidemiological analytical studies. A critical evaluation was undertaken for each study to identify the potential biases and methodological limitations.

Results. Two hundred and fifty-seven relevant studies were located, of which 28 were included in the analysis. The pooled estimator of the vaccine effectiveness for hospitalization was 0.74 [95%CI 0.68-0.81] in older adults (65 years and older) in cases-control studies. For cohort studies, the obtained estimator was 0.80 [95%CI 0.68-0.91].

Conclusion. Other conclusions were analyzed, and in general, a protective effect was demonstrated in the vaccine. About 1,200,000 were involved, 530,000 of them were vaccinated. Geographically, the analyzed studies came from developed countries in Europe, America and Asia.

Key words: influenza vaccines, effectiveness, efficacy, meta-analysis.

Los virus de la influenza de tipo A y B son ambos importantes agentes patógenos respiratorios, pero son los virus de tipo A la causa de epidemias extensas con alta mortalidad. La influenza tiene una distribución mundial, con una tasa de ataque anual calculada entre 5% y 10% en adultos, y 20% y 30% en niños. Los brotes epidémicos ocurren, principalmente, durante la estación invernal en los climas templados y, de forma menos predecible, en las regiones tropicales (1).

En Colombia, se han registrado varios brotes y epidemias en los últimos años. Una de especial gravedad fue documentada en Ambalema (departamento del Tolima) en abril de 1994, cuando de forma repentina se pasó de un promedio normal de 7 a 10 consultas semanales por problemas respiratorios a 200. De 6.278 personas censadas, la tasa de ataque fue de 40% debido al virus de influenza humana A/Beijing/32/92 (H3N2). En agosto de 1996 se inició la mayor epidemia documentada en el país conocida como el "abrazo del pato". La tasa de ataque estimada fue superior al 30% y alrededor de 10 millones de colombianos se vieron afectados (2).

Las tasas más altas de infección se observan en los niños de cinco a nueve años de edad, pero la morbilidad más grave y la mortalidad por influenza ocurren con mayor frecuencia en los niños menores de dos años de edad, las personas de edad (mayores de 65 años) y las personas con factores de alto riesgo, como la enfermedad pulmonar o cardiovascular, las enfermedades metabólicas (incluyendo la diabetes mellitus), la insuficiencia renal y diversos tipos de inmunodepresión (3).

En cuanto a la influenza como problema de salud pública, ésta genera, al menos en los países industrializados, una carga económica considerable por cuanto se refiere a los costos de atención de salud, los días de ausencia

laboral o escolar y la perturbación de la vida social. Los cálculos recientes provenientes de Francia, Alemania y los Estados Unidos, indican que el costo anual total de los brotes epidémicos de influenza varía entre uno y seis millones de dólares por cada 100.000 habitantes (4).

Esta situación ha suscitado el interés por el desarrollo y la implementación de medidas masivas de control, entre ellas, la vacunación. A la fecha existen dos tipos de vacunas antigripales, las inactivadas y las constituidas a partir de cepas vivas atenuadas. De acuerdo con las recomendaciones actuales de la Organización Mundial de la Salud, OMS (2005), las vacunas autorizadas en el mercado internacional contienen los dos subtipos H3N2 y H1N1 del virus de tipo A y un virus de tipo B (5). El principal objetivo de la vacunación antigripal estacional es evitar las formas graves de la enfermedad y sus complicaciones.

En la actualidad, cerca de cincuenta países, la mayoría de ellos industrializados y otros con un rápido desarrollo económico, ofrecen la vacunación antigripal a los grupos de alto riesgo definidos según criterios nacionales. En Colombia, a partir de 2007, el Ministerio de la Protección Social introdujo en el esquema regular del Programa Ampliado de Inmunizaciones, la vacuna contra la influenza para el grupo de niños entre 6 y 18 meses de edad, el cual se amplió en 2008 hasta los 23 meses (2).

De forma paralela, el Instituto Nacional de Salud de Colombia desarrolló durante 2007 un proyecto financiado por el Ministerio de la Protección Social tendiente a la evaluación de la efectividad de la vacuna. Para tal fin, se realizó una revisión sistemática de la literatura técnica publicada alrededor del tema y un posterior análisis de la efectividad, cuyos resultados se presentan a continuación.

Materiales y métodos

Estrategia de búsqueda y extracción de datos

Se realizó un estudio del tipo revisión sistemática (6), cuyo objetivo principal fue estimar la efectividad de la vacuna contra la influenza. Este

Correspondencia:

José Moreno, Calle 53 A N° 28-73 sur, Bogotá, D.C., Colombia,

Teléfono: (571) 238 7650

josemorenomontoya@gmail.com

Recibido:17/03/08; aceptado:29/10/08

proceso se llevó a cabo mediante la búsqueda sistemática de artículos publicados en la base de datos electrónica Medline, según los términos de búsqueda presentados en el cuadro 1. Por razones operativas no se tuvieron en cuenta los documentos sin publicar.

Todos los artículos potencialmente relevantes fueron analizados según los criterios establecidos por escalas internacionales estandarizadas de evaluación de evidencia científica, según el tipo de diseño del estudio implementado (7-9).

Los estudios escogidos se seleccionaron teniendo en cuenta que hubiesen sido publicados en inglés o español (en vista de que constituyen la mayoría de los artículos publicados) y que hubieran definido explícitamente la exposición a la vacunación contra la influenza (10). Todos los artículos incluidos correspondieron a estudios analíticos con grupo de comparación donde estuviera explícita la vacunación contra influenza en el grupo de intervención.

Se excluyeron los estudios que no investigaran la asociación entre vacunación y muerte, hospitalización u otra condición relacionada, mediante el reporte de medidas como riesgo relativo (RR) o riesgo relativo indirecto (OR) con sus respectivos intervalos de confianza, o que no presentaran datos suficientes para su cálculo.

La inclusión o exclusión de los estudios se determinó inicialmente de manera independiente por dos de investigadores y las discrepancias se resolvieron mediante consenso. Cada estudio

recibió durante el proceso una calificación acorde a las escalas antes mencionadas.

De los estudios que presentaron datos relacionados con otras enfermedades o que estuvieran indirectamente relacionados con los desenlaces de interés, se extrajeron únicamente los datos correspondientes a vacunación por influenza. Los datos sobre los artículos y algunas de las publicaciones utilizadas se obtuvieron mediante el contacto directo con los autores, en caso de agotar otras posibilidades de obtención.

Análisis de los datos

Se calcularon las medidas de riesgo combinadas para cada tipo de estudio y de desenlace obtenido, teniendo en cuenta la presentación de los datos en cada publicación. Se implementaron en el análisis básicamente dos tipos de ponderación para la obtención de los estimativos combinados: el inverso de la varianza (como medida de precisión) y el número de sujetos (11).

Se calculó el estadístico Q de Cochran para probar la homogeneidad de los resultados. Los valores significativamente mayores de 0 ($p < 0,05$) se consideraron como evidencia de heterogeneidad (12). En estos casos, se utilizaron modelos de efectos aleatorios para combinar las medidas de asociación.

Se hizo un análisis de sensibilidad sobre los resultados en los casos en los que la consolidación de cifras contó con más de cinco estudios y se excluyeron las publicaciones cuyo valor de la medida de asociación fuera más grande. No se llevaron a cabo análisis descriptivos acerca del sesgo de publicación, como la construcción de gráficos de embudo, debido a la escasa cantidad de estudios incluidos en cada caso.

Análisis de efectividad

Según las recomendaciones de algunos autores, las ponderaciones usadas en el cálculo de las medidas combinadas (n: en el caso de ponderación por el número de sujetos; iv: ponderado por el inverso de la varianza), no tuvieron en cuenta las calificaciones de los artículos durante su proceso de revisión (13). De la misma forma, se reconoce que la homogeneidad de las medidas

Cuadro 1. Términos de búsqueda.

Términos de búsqueda

Influenza, human [MESH_NOMAP] AND vaccines [MESH] AND prevention & control [SH] AND [hospitalization [MESH] OR pneumonia [MESH] OR mortality [MESH_NOMAP] OR referral and consultation [MESH]] AND (infant[MESH] OR aged [MESH]*)

Los términos "infant" y "aged" indican, respectivamente, los grupos de edad de 24 o menos meses y los mayores de 65 años

de asociación combinadas depende en gran medida del adecuado periodo de seguimiento de la exposición y el desenlace de interés en los estudios observacionales (14).

En los casos en que se determinó la significativa existencia de heterogeneidad de los resultados, se implementaron modelos de efectos aleatorios para la combinación de las medidas de asociación. Este tipo de modelos asume que los estudios incluidos son representativos de una población hipotética y que la heterogeneidad entre los ensayos se puede representar por una sola varianza; sin embargo, arrojan estimaciones más conservadoras del efecto global (15).

Todos los análisis se desarrollaron usando los paquetes estadísticos *Review-Manager V 4.2.10* (16) y *Stata 9.0* (17).

Resultados

Selección de estudios y características

La búsqueda inicial identificó 257 títulos, 82 de los cuales fueron excluidos por no indagar acerca de la efectividad de la vacuna contra la influenza. De los 175 restantes, 127 no correspondieron a estudios analíticos sino descriptivos, no presentaban de manera explícita la existencia de un grupo control o correspondían a estudios con otra orientación. Finalmente, se incluyeron 28 publicaciones en la consolidación de las cifras.

De los 20 estudios descartados en la última etapa de revisión, se encontró uno en italiano (18) y tres artículos correspondientes a estudios analíticos en grupos de edad más amplios a los requeridos para la presente búsqueda (19-21).

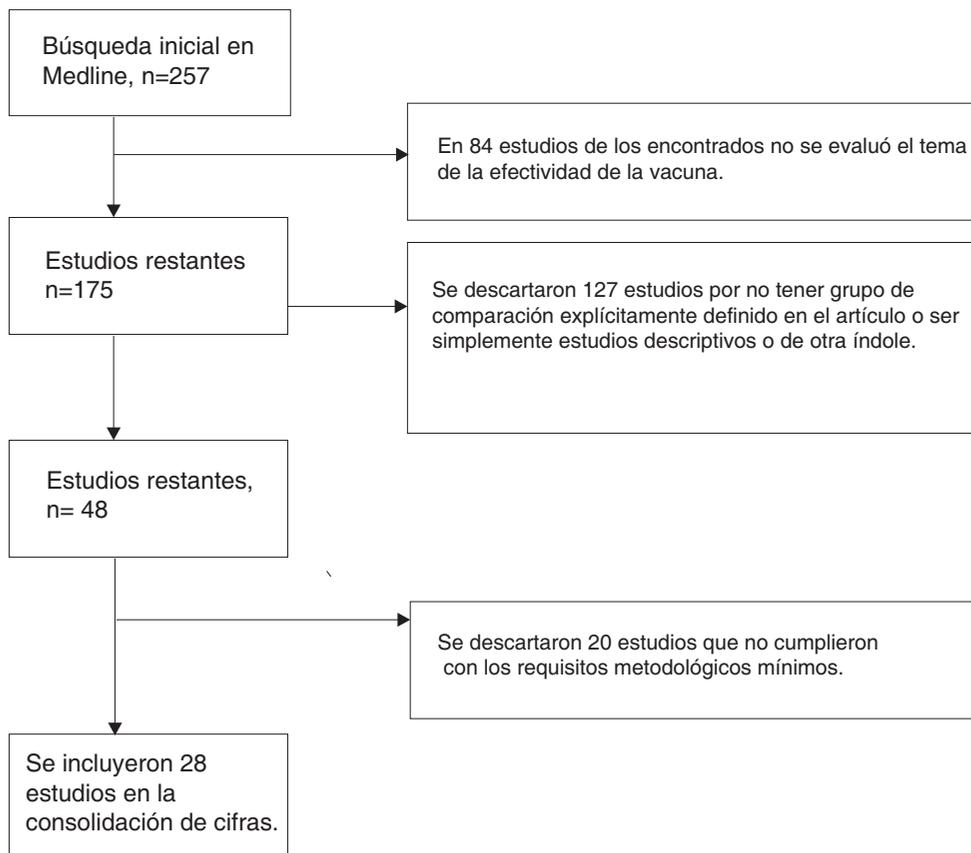


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

La figura 1 resume los resultados del proceso de selección de los estudios finalmente incluidos en el metanálisis.

Los artículos incluidos en la consolidación de las cifras, aunque fueron evaluados con escalas diferentes según el tipo de diseño utilizado, obtuvieron en promedio calificaciones superiores a 70%: 74% en el caso de estudios del tipo de casos y controles y 87% en el caso de estudios de cohortes. Dichos estudios se reportaron entre 1992 y 2007. El tamaño de la muestra de personas analizadas al consolidar fue superior a un 1'200.000, de las cuales cerca de 530.000 fueron vacunadas.

Todos los análisis corresponden a la administración de una dosis de vacuna en estudios que incluyeron, al menos, un periodo de influenza en

su desarrollo. Se desarrollaron análisis específicos sobre grupos de alto riesgo, sobre algunos estudios que incluyeron desagregaciones para personas con enfermedad pulmonar o cardiovascular, enfermedades metabólicas (incluyendo la diabetes mellitus), insuficiencia renal, diversos tipos de inmunodepresión y cáncer (2). No se incluyeron ensayos clínicos aleatorios sobre efectividad de la vacuna, por no encontrarse estudios con características metodológicas adecuadas.

Las principales características de los estudios incluidos se presentan en el cuadro 2.

Estimaciones de efectividad

Para los estudios de cohorte, la estimación global combinada del riesgo de hospitalización

Cuadro 2. Principales características de los estudios incluidos.

Estudio-autor	Año	País	Desenlaces analizados	Edad	Diseño
Amstrong	2004	Inglaterra	Muerte	>=65	Cohorte
Chong-Shan	2004	Taiwán	Hospitalización*	>=65	Cohorte
Christenson	2004	Suecia	Hospitalización, muerte	>=65	Cohorte
Crocetti	2001	Italia	Hospitalización	>=65	Casos-controles
Deguchi	2000	Japón	Hospitalización	>=65	Cohorte
Fedson	1993	Estados Unidos	Hospitalización	>=65	Casos-controles
Flemming	1995	Inglaterra	Muerte	>=55	Cohorte
Foster	1992	Estados Unidos	Hospitalización	>=65	Casos-controles
Hak	2004	Estados Unidos	Hospitalización, muerte	>=65	Casos-controles
Hak	2001	Holanda	Hospitalización, muerte	>=65	Casos-controles
Hak	2002	Estados Unidos	Hospitalización	>=65	Cohorte
Jackson	2005	Estados Unidos	Hospitalización, muerte	>=65	Cohorte
krsitin	1999	Estados Unidos	Hospitalización, muerte	>=65	Cohorte
Landi	2006	Estados Unidos	Hospitalización	>=65	Cohorte
Landi	2003	Italia	Hospitalización	>=65	Cohorte
Mangtani	2004	Inglaterra	Hospitalización	>=64	Cohorte
Megumi	2006	Japón	Hospitalización, consulta, muerte	65 - 79	Cohorte
Monto	2001	Estados Unidos	Hospitalización	>=65	Cohorte
Nichol	2003	Estados Unidos	Hospitalización, evento cardiaco o cardiovascular	>=65	Cohorte
Nichol	2007	Estados Unidos	Hospitalización	>=65	Cohorte
Nichol	1994	Estados Unidos	Hospitalización	>=65	Cohorte
Nichol	1999	Estados Unidos	Hospitalización	>=65	Cohorte
Nordin	2001	Estados Unidos	Hospitalización, muerte	>=65	Cohorte
Ohmit	1995	Estados Unidos	Hospitalización	>=65	Casos-controles
Puig-Barbera	2004	España	Hospitalización, consulta	>=65	Casos-controles
Sánchez	2003	España	Hospitalización	>=65	Casos-controles
Shapiro	2003	Israel	Hospitalización	>=65	Cohorte
Voordow	2007	Holanda	Hospitalización, muerte	>=65	Cohorte

*: hospitalización por neumonía o alguna condición respiratoria aguda

Review: Efectividad Cohortes
 Comparison: 01 Hospitalización según estado de vacunación mayores de 65
 Outcome: 01 Hospitalización por neumonía o influenza en vacunados vs no vacunados (N)

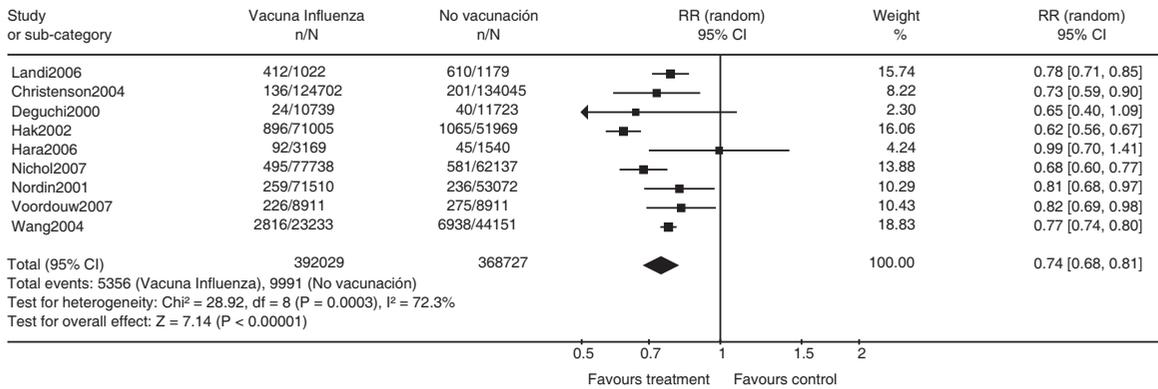


Figura 2. Hospitalización-estudios de cohorte (n)

Review: Efectividad Cohortes
 Comparison: 01 Hospitalización según estado de vacunación mayores de 65
 Outcome: 02 Hospitalización por neumonía o influenza según estado de vacunación (IV)

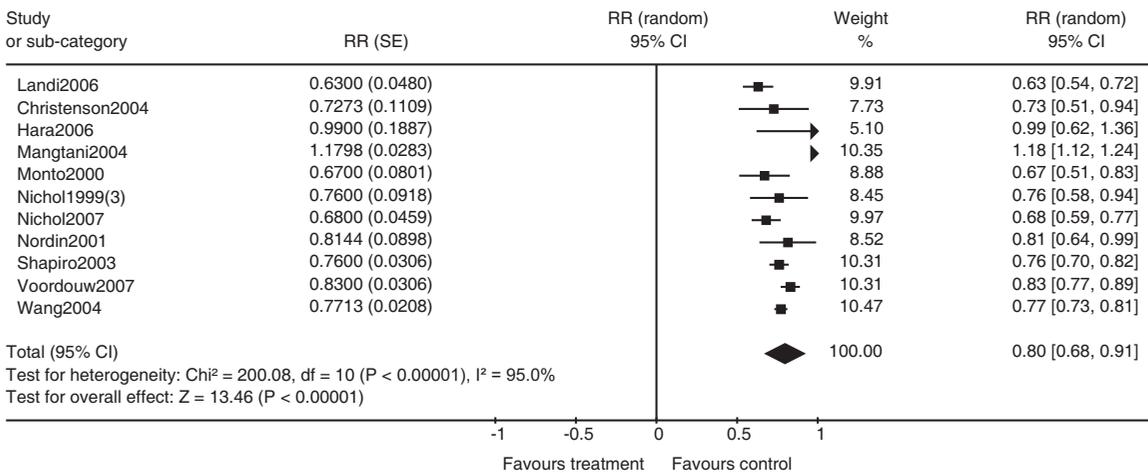


Figura 3. Hospitalización-estudios de cohorte (IV)

para personas con vacuna fue de 0,74 respecto a los no vacunados (IC95% 0,68-0,81) ($p < 0,01$), utilizando la ponderación por número de sujetos, n (figura 2).

Se obtuvieron resultados similares en la combinación de las medidas de asociación para mayores de 65 años en estudios de cohortes, al ponderar por el inverso de la varianza, donde se estimó un RR combinado de 0,80 (IC95% 0,68-0,91) ($p < 0,01$) (figura 3).

Sobre el evento muerte por alguna complicación relacionada con la influenza en mayores de 65 años, solamente se incluyeron dos estudios, cuyos valores de RR fueron 3,89 (22) y 0,56 (23). La combinación de las medidas de asociación condujo a una estimación global del RR de 1,27 (IC95% (0,19-8,41) ($p > 0,05$). Sin embargo, esta cifra sólo debe utilizarse con fines descriptivos por incorporar apenas dos estudios en su consolidación.

Esta misma comparación, en función del inverso de la varianza como ponderador, arroja un RR estimativo de 0,64 (IC95% (0,33-0,94) (p<0,01). Sin embargo, la heterogeneidad observada es significativamente alta.

Respecto a las personas en grupos de alto riesgo, para el evento hospitalización se obtuvo una

estimación combinada de RR de 0,64 (IC95% 0,39-1,05) (p>0,05).

Respecto a los estudios de casos y controles, los resultados arrojados se relacionan principalmente con la hospitalización por neumonía o influenza. En este caso se arroja una estimación combinada de OR de 0,59 (IC95% 0,49-0,68) (p<0,001) (figura

Review: Efectividad Casos y Controles
 Comparison: 01 Hospitalización según estado de vacunación mayores de 65
 Outcome: 02 Hospitalización por neumonía o influenza según estado de vacunación (IV)

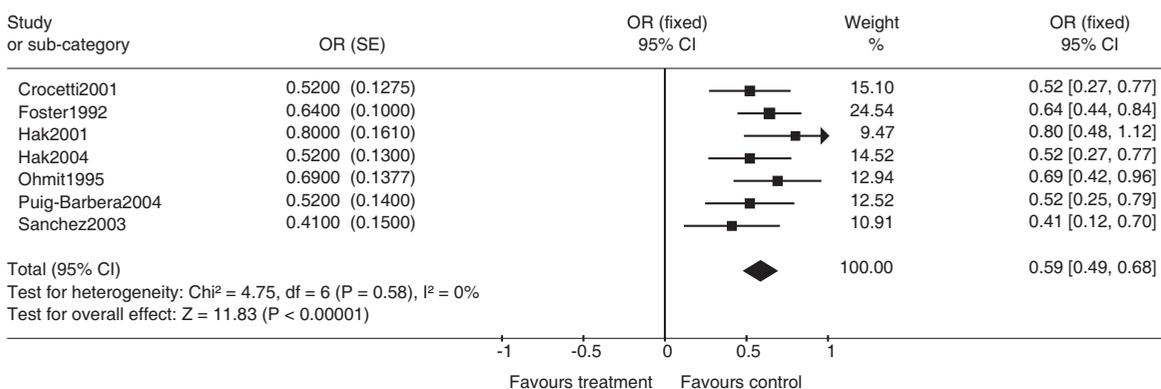


Figura 4. Hospitalización -estudios de casos y controles

Cuadro 3. Análisis de sensibilidad

Hospitalización en estudios de cohorte por número de sujetos	Revisión	Resultado	Variación (%)
	RR combinado inicial	0,74 (0,68-0,81)	1,37
	RR excluyendo Hara2006	0,73 (0,68-0,80)	
Hospitalización en estudios de cohorte por el inverso de la varianza	Revisión	Resultado	Variación (%)
	RR combinado inicial	0,80 (0,68-0,91)	5,26
	RR excluyendo Mangtani 2004	0,76 (0,73-0,79)	
Hospitalización en estudios de cohorte por el inverso de la varianza	Revisión	Resultado	Variación (%)
	RR combinado inicial	0,80 (0,68-0,91)	5,26
	RR excluyendo Mangtani 2004	0,76 (0,73-0,79)	
Muerte en estudios de cohorte por el inverso de la varianza	Revisión	Resultado	Variación (%)
	RR combinado inicial	0,64 (0,33-0,99)	52,38
	RR excluyendo Hara 2006	0,42 (0,29-0,35)	
Hospitalización en estudios de casos y controles por el inverso de la varianza	Revisión	Resultado	Variación (%)
	OR combinado inicial	0.59 (0.46-0.68)	3,5
	OR excluyendo Mangtani 2004	0.57 (0.46-0.68)	

4). Los valores de la prueba de heterogeneidad indican homogeneidad en los resultados.

Análisis de sensibilidad

Según las recomendaciones publicadas para el desarrollo de metanálisis, deberían desarrollarse análisis de sensibilidad al momento de combinar las cifras. Mediante este proceso se estudia la influencia de los estudios en la estimación global del efecto y, por lo tanto, la solidez o estabilidad de la medida final obtenida (24). El cuadro 3 muestra los resultados obtenidos.

Gran parte de los resultados son similares, esto es, el efecto tiene la misma dirección, magnitud y significatividad estadística, por lo que se puede notar que los resultados son sólidos. En el caso de la revisión sobre muerte en estudios de cohorte ponderados por el inverso de la varianza, el resultado es contrario, por lo que no se puede afirmar que el valor arrojado por el proceso corresponda a un estimador sólido. Esta situación exigiría cierta precaución en la interpretación de los resultados y da lugar a la generación de nuevas hipótesis. Ninguno de los análisis de sensibilidad afectó significativamente la heterogeneidad u homogeneidad de las cifras combinadas.

Discusión

La presente revisión se basó en la búsqueda sistemática de los artículos científicos publicados desde 1990. Para tal fin, se incluyeron las referencias de la base de datos indexada Medline que presentaban temas relacionados con efectividad de la vacuna (de acuerdo con el protocolo y acorde a los términos *Medical Subjects Headings*, MeSH, del sistema de consulta). Los estudios buscados debían incorporar personas menores de dos años de edad y mayores de 65, por tratarse de los grupos de edad de mayor riesgo según lo reportado. Este proceso condujo a la identificación de un amplio número de publicaciones (175) relacionadas que, después del proceso de evaluación metodológica, condujeron a un banco menor de publicaciones incluidas en la combinación de cifras.

Con este proceso se identificó un amplio grupo de estudios observacionales relacionados con

aspectos importantes alrededor de la vacuna, como los factores asociados con cumplimiento, cobertura y, de manera general, con recomendaciones de salud pública relacionadas. Durante el proceso no se encontraron ensayos clínicos directamente relacionados con la efectividad de la vacuna y metodológicamente adecuados según los criterios de la revisión.

De la misma forma, aunque es recurrente el abordaje de la vacunación como un requisito fundamental en el tratamiento de la influenza como problema de salud pública en niños y mujeres embarazadas, los estudios publicados en este tipo de población son comparativamente escasos frente a las publicaciones sobre adultos mayores. En la consolidación de cifras del presente estudio no se incluyó ningún estudio sobre esta población, porque no se encontraron o admitieron estudios relacionados en el proceso de búsqueda y evaluación. Los estudios recientes muestran que, además de la vacuna inyectada usual, se están explorando otras alternativas para este tipo de personas, aunque no se aprecian a la fecha diferencias significativas frente a los efectos adversos de la vacunación respecto a la vacuna inyectada; esta última es más práctica y fácil de usar frente a una posible implementación masiva (25).

Frente a otros grupos de edad, aunque la revisión no se enfocó en su análisis, durante la revisión se encontró que algunos estudios recientes han mostrado significativos resultados de efectividad de la vacuna respecto a condiciones de salud como el ausentismo laboral por incapacidad y la notificación de síntomas. En Colombia, en el año 2001, un ensayo clínico aleatorio realizado en población en edad laboral, estimó como protector el efecto de la vacuna ($RR=0,69$) (26). De forma similar, una revisión de la literatura reciente (2005) desarrollada por la colaboración Cochrane, encontró como efectiva la vacuna en población adulta; sin embargo, mostró que sus niveles de efectividad dependen de manera importante de la correspondencia existente entre la cepa circulante y la vacuna utilizada (27).

Sobre los adultos mayores, los resultados son moderadamente consistentes, ya que las

evaluaciones de heterogeneidad de las medidas de asociación de las publicaciones condujeron en gran parte de los análisis a la manifestación de excesiva variabilidad en los resultados publicados.

Frente a los valores de las medidas de asociación, todos los valores combinados de los resultados apoyan la hipótesis de que la vacunación en adultos mayores favorece la reducción de hospitalizaciones y muertes, incluso en grupos de alto riesgo. Este resultado, sin embargo, debe ser considerado con precaución, debido a la heterogeneidad encontrada, el tamaño de muestra (número de estudios) relativamente pequeño y la posibilidad de sesgo de publicación. Sobre este último aspecto, las aproximaciones gráficas presentadas sólo sugieren, a manera de exploración, la reducida posibilidad de sesgos en las publicaciones. No obstante, es imposible garantizar que los resultados presentados en los estudios no correspondan únicamente a los resultados favorables de los procesos de vacunación; de la misma forma, tampoco es posible afirmar que el aparente sesgo de publicación, a favor de la vacunación, no corresponda efectivamente a un resultado generalizado a favor del tratamiento.

Sobre el origen de las publicaciones, la mayor parte de las referencias incluidas durante el proceso de búsqueda corresponden a países industrializados. Una sola publicación declaró haber recibido apoyo económico para el desarrollo del estudio (28); las demás ofrecieron reconocimientos a entidades académicas, institucionales o a profesores universitarios.

En cuanto a la consolidación de las cifras, el presente estudio finalmente condujo a la realización de un metanálisis de estudios observacionales publicados. Estos estudios epidemiológicos proporcionan evidencia científica, pero su interpretación no está exenta de las dificultades inherentes a la falta de control por parte del investigador, razón por la cual proporcionan evidencia de menor calidad que los estudios experimentales. Desde esta perspectiva, las hipótesis de asociación con implicaciones en salud pública pueden resultar fortalecidas por los resultados de estos estudios,

pero estos pueden tener gran influencia de sesgos o factores de confusión. Con esto en mente, el metanálisis juega un importante papel en la identificación de asociaciones mediante estudios observacionales, en la medida que proporciona un enfoque estadístico formal a la evaluación de la consistencia de los estudios y en la identificación de estudios heterogéneos, aunque por sí sólo no es suficiente.

En cuanto a los hallazgos, el proceso sugiere que en muchos países en desarrollo se desconocen, en gran parte, las consecuencias médicas y socioeconómicas de la influenza, especialmente si se tiene en cuenta que la presencia frecuente de factores predisponentes, como la desnutrición y las condiciones precarias de vida en las sociedades pobres, incrementan la gravedad de un problema de salud pública como la influenza. Es, por tanto, necesario y acorde a las recomendaciones emitidas por OMS, que países como Colombia incorporen la ejecución de procesos activos de vigilancia epidemiológica, evaluaciones constantes y progresivas de carga de morbilidad y mortalidad, y la realización de proyectos de investigación para estimar el impacto de la vacunación sobre la carga de la enfermedad.

Si bien la vacunación antigripal progresa en todo el mundo, en particular en muchos países de ingresos medianos en América Latina y Europa central y oriental, ningún país aplica integralmente sus propias recomendaciones de vacunación. Inclusive en los países ricos industrializados, una proporción considerable de individuos con riesgo de complicaciones de la influenza no recibe la vacuna (29).

Finalmente, a pesar de contar con evidencias frente a la utilidad de la vacuna como medida de prevención masiva, especialmente en adultos mayores, existe en nuestro contexto la necesidad vigente de conocimiento respecto a los efectos de la vacunación en los niños menores de 24 meses que da lugar a la realización inmediata de ejercicios de investigación relacionados. Eventos como la muerte o la gravedad y las consecuencias de la enfermedad en grupos de alto riesgo, tampoco han sido bien estudiados.

Desde esta perspectiva, es importante la necesidad de atención a nivel preventivo y de investigación en países como Colombia, en vista de las altas tasas de morbilidad asociadas con el fenómeno y en procura de reducir, no sólo los costos en vidas humanas, sino los económicos y sociales relacionados con el fenómeno de la influenza.

Agradecimientos

Los autores del presente manuscrito agradecemos a todas las personas del Instituto Nacional de Salud y de la Universidad Nacional de Colombia que, de una u otra forma, se relacionaron con el desarrollo del proyecto.

Conflicto de intereses

Los autores del presente manuscrito manifestamos no tener ningún tipo de nexo con algunos de los autores, entidades o instituciones relacionadas con el desarrollo del presente estudio, a excepción del Instituto Nacional de Salud de Colombia que coordinó el desarrollo del presente proyecto.

De la misma forma, los autores manifestamos no tener ningún conflicto de intereses alrededor del tema trabajado en este proyecto.

Financiación

La totalidad del proyecto fue financiada por el Ministerio de Protección Social de Colombia y no se utilizó ningún otro tipo de compensación en su desarrollo.

Referencias

1. **Organización Mundial de la Salud.** Vacunas contra la influenza. Boletín Epidemiológico Semanal. 2005;80:279-28.
2. **Dirección General de Salud Pública, Grupo de Vigilancia en Salud Pública, Ministerio de la Protección Social.** La influenza y su situación en Colombia. Bogotá D.C.: Ministerio de la Protección Social; 2005.
3. **Abarca K.** Influenza: vacunación a nuevos grupos etarios. Rev Chil Infect. 2007;24:227-30.
4. **Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, Uyeki T M, Cox NJ, Singleton JA.** Prevention and control of influenza. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2003;52:1-34.
5. **World Health Organization.** Guidelines on the use of vaccines and antiviral during influenza pandemics. Ginebra: WHO; 2004.
6. **Woolacott N.** Systematic review protocol. Center for Reviews and Dissemination, University of York. York, UK: University Press; 2006.
7. **The Cochrane Collaborative Review Group on HIV Infection and AIDS.** Inclusion and appraisal of experimental and non-experimental (observational) studies. Washington, D.C.: John Wiley & Sons; 2007.
8. **Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al.** The revised consort statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2001;134:663-94.
9. **Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al.** The Newcastle-Ottawa scale for assessing the quality of non randomized studies in meta-analyses. Leicester, UK: University of Ottawa Press; 2007.
10. **Moreno J, De la Hoz F.** Protocolo de revisión sistemática de literatura (documento institucional). Bogotá D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2007.
11. **Salanti G, Sanderson S, Higgins P.** Obstacles and opportunities in meta-analysis of genetic association studies. Genet Med. 2005;7:11-3.
12. **Egger M, Davey G, Phillips AN.** Meta-analysis: principles and procedures. BMJ. 1997;315:1533-7.
13. **Berlin JA.** Invited commentary. Am J Epidemiol. 1995;142:383-7.
14. **Frumkin H, Berlin J.** Asbestos exposure and gastrointestinal malignancy review and meta-analysis. Am J Ind Med. 1988;14:79-95.
15. **Cook TD, Cooper H, Cordray DS, Hartmann H, Hedges LV, Light RJ, et al.** Meta-analysis for explanation: a casebook. New York: Russell Sage Foundation; 1992.
16. **The Nordic Cochrane Centre.** Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.2 for Windows. Copenhagen: The Cochrane Collaboration; 2003.
17. **StataCorp LP.** Stata 9.0 [Computer program]. Version 9.0 for Windows. College Station, TX: StataCorp LP; 2006.
18. **Dott MM.** Come distruggere in maniera scientifica il sistema immunitario, con i vaccini. Danni biologici dei vaccini e cure. Med J Aust. 2001;154:638.
19. **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.
20. **Ahmed AH, Nicholson KG, Nguyen-Van JS, Pearson JC.** Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions during the 1989-90 epidemic. Epidemiol Infect. 1997;118:27-33.

21. **Ahmed AH, Nicholson KG, Nguyen-Van JS.** Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989-90 epidemic. *Lancet.* 2001;126:71-9.
22. **Megumi H, Tatsuhiko S, Keitaro T.** Effectiveness of influenza vaccination in preventing influenza-like illness among community-dwelling elderly: population-based cohort study in Japan. *Vaccine.* 2006;24:5546-51.
23. **Nichol K, Baken L, Worenma J.** The health and economics benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med.* 1999;8:2437-42.
24. **Moher D, Fortin P, Jadad AR.** Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet.* 1996;347:363-76.
25. **Belshe R, Kathryn E, Vlack S, Walker R, Hultquist M, Connor G, et al.** Live attenuated *versus* inactivated vaccine in infants and young children. *N Eng J Med.* 2007;356:685-96.
26. **Mesa SS, Moreno AP, Hurtado G, Arbeláez MP.** Efectividad de una vacuna antigripal en una población laboral colombiana. *Rev Panam Salud Pública.* 2001;10:35-9.
27. **The Cochrane Collaboration.** Eficacia y efectividad de las vacunas contra la influenza en adultos mayores. *Rev Panam Salud Pública.* 2005;18 447.
28. **Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C.** Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315:629-34.
29. **Organización Mundial de la Salud.** Declaración sobre la calidad de las vacunas. Declaración de política general del Programa Mundial de Vacunas y Vacunación. Ginebra: OMS; 1997.