

## Consenso sobre la vacunación frente a la gripe en el personal sanitario

Juan José Picazo<sup>1</sup>  
 Luis Miguel Alonso<sup>2</sup>  
 Javier Aristegui<sup>3</sup>  
 Jose María Bayas<sup>4</sup>  
 Jesús Sanz<sup>5</sup>  
 Piedad del Amo<sup>6</sup>  
 Jose Luis Cobos<sup>7</sup>  
 Jaime Rodríguez-Salazar<sup>8</sup>  
 Margarita Sánchez-Pastor<sup>9</sup>  
 Rafael de la Cámara<sup>10</sup>  
 Jordi Carratalá<sup>11</sup>  
 Jose Luis Cañada<sup>12</sup>  
 Juan González-del Castillo<sup>13</sup>  
 Pablo Aldaz<sup>14</sup>  
 Fernando Pérez-Escanilla<sup>15</sup>  
 José Barberán<sup>16</sup>  
 Alejandro Rodríguez<sup>17</sup>  
 Dolores Vigil-Escribano<sup>18</sup>  
 Javier Espinosa-Arranz<sup>19</sup>  
 José Blanquer<sup>20</sup>  
 Fernando González-Romo<sup>21</sup>

<sup>1</sup>Sociedad Española de Quimioterapia, Infección y Vacunas (SEO)  
<sup>2</sup>Asociación Española de Enfermería y Salud (AEES)  
<sup>3</sup>Asociación Española de Pediatría (AEP)  
<sup>4</sup>Asociación Española de Vacunología (AEV)  
<sup>5</sup>Asociación Nacional de Directivos de Enfermería (ANDE)  
<sup>6</sup>Asociación Nacional de Medicina del Trabajo (ANMTAS)  
<sup>7</sup>Consejo General de Enfermería (CGE)  
<sup>8</sup>Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG)  
<sup>9</sup>Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)  
<sup>10</sup>Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)  
<sup>11</sup>Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)  
<sup>12</sup>Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)  
<sup>13</sup>Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES)  
<sup>14</sup>Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC)  
<sup>15</sup>Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)  
<sup>16</sup>Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)  
<sup>17</sup>Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)  
<sup>18</sup>Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH)  
<sup>19</sup>Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)  
<sup>20</sup>Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR)  
<sup>21</sup>Universidad Complutense de Madrid (UCM).

### RESUMEN

El personal sanitario se encuentra incluido cada año entre los grupos de riesgo con indicación para vacunarse frente a la gripe. No obstante, las coberturas vacunales entre el personal sanitario en nuestro país son muy bajas no superando el 25%. Convencidos de que una de las mejores herramientas para aumentar estas coberturas entre los profesionales de nuestro país son las evidencias científicas, 19 Sociedades Científicas y Asociaciones Profesionales que agrupan a los profesionales sanitarios más directamente relacionados con la gripe como problema de salud, así como el Consejo General de Enfermería, se han reunido para debatir y elaborar este documento de consenso con el objetivo de concienciar al personal sanitario sobre la conveniencia de su vacunación frente a la gripe y de los beneficios que de ella se derivan para sí mismos, para sus pacientes y para el resto de la población. Esta recomendación está basada en 3 pilares básicos: argumento de necesidad, de ética y de ejemplaridad.

**Palabras clave:** Consenso, Gripe, Personal sanitario, Vacuna, Cobertura vacunal

### Consensus Document on vaccination against influenza in health care workers

### ABSTRACT

Health care workers (HCW) are included each year among risk groups for vaccination against influenza. However, vacci-

nation coverage among this group in our country is very low, not exceeding 25%. Convinced that one of the best tools to increase this coverage among professionals in our country are the scientific evidence, 19 scientific societies and associations professionals bringing together health professionals more directly related to influenza as an health problem, and the General Nursing Council, met to discuss and develop this consensus document in order to inform HCW about the appropriateness of their vaccination against influenza and the benefits that flow from it for themselves, for their patients and for the rest of the population. This recommendation is based on 3 pillars: argument of necessity, ethics and exemplary.

**Key words:** consensus, Influenza, health care workers, vaccine, vaccination coverage

### LOS 10 PUNTOS CLAVE

1. Este documento ha sido consensuado por 19 Sociedades Científicas y Asociaciones Profesionales, que agrupan a los profesionales sanitarios más directamente relacionados con la gripe como problema de salud, así como por el Consejo General de Enfermería.

2. Las recomendaciones que se realizan en este documento van dirigidas a todo el personal médico, enfermeros, auxiliares de enfermería, cuidadores, celadores y el resto de personal que esté en contacto con pacientes de cualquier centro donde se brinde asistencia sanitaria, transporte o residencia a personas incluidas en los grupos de riesgo como ancianos, enfermos crónicos o inmunodeprimidos, entre otros muchos.

3. La gripe estacional representa una importante carga de enfermedad a nivel mundial, siendo responsable de un elevado número de ingresos hospitalarios así como de muertes que en nuestro país se estiman entre 1,61 y 3,37 por 100.000 habitan-

Correspondencia:  
 Dr. Juan José Picazo de la Garza  
 Servicio de Microbiología Clínica.  
 Hospital Clínico San Carlos.  
 Plaza Cristo Rey s/n, 28040 Madrid  
 E-mail: jpicazo@microb.net

tes y año. La gran mayoría de las muertes se dan en personas mayores de 64 años y en aquellas que por determinadas condiciones fisiológicas, o de enfermedad, son más susceptibles a sufrir las complicaciones de la gripe.

4. En España la cobertura vacunal frente a la gripe en la población mayor de 64 años la pasada temporada 2010/11 fue del 56,9%, la más baja en los últimos 15 años y muy alejada del objetivo de la OMS y la UE establecido en un 75%.

5. El personal sanitario forma parte de los grupos de riesgo en los que la vacunación está indicada, pero las coberturas vacunales en nuestro país apenas alcanzan el 25%.

6. La eficacia y efectividad de la vacuna frente a la gripe es variable cada año pues depende, entre otros factores, del grado de coincidencia entre la cepa circulante y la cepa prevista en la vacuna de esa temporada así como del grupo poblacional vacunado ya que la edad y el estado inmunitario condicionan la respuesta a la vacuna.

7. La vacuna de la gripe reúne la menor tasa de notificaciones de acontecimientos adversos al sistema VAERS en el periodo de 1990 a 2005 tras 747 millones de dosis administradas durante ese periodo en EE.UU., representando una de las vacunas disponibles más seguras.

8. La recomendación vacunal al personal sanitario se sustenta, en primer lugar, en un argumento de necesidad para lograr la autoprotección, y los beneficios que de ella se derivan, en un colectivo laboral que se encuentra muy expuesto a la transmisión del virus. Varios estudios han mostrado reducción en la proporción de gripe y absentismo por infección respiratoria en el personal sanitario vacunado.

9. En segundo lugar, existe un argumento ético al actuar el personal sanitario como potencial fuente transmisora de la gripe para pacientes en los que la enfermedad puede expresarse con mayor gravedad y ser causa de muerte con mayor frecuencia. Se han mostrado importantes descensos en la incidencia de la enfermedad y en la mortalidad de pacientes institucionalizados e ingresados tras aumentar las coberturas vacunales entre el personal sanitario.

10. En tercer lugar, existe un argumento de ejemplaridad pues el convencimiento científico de la utilidad y seguridad de la vacuna de la gripe por el sanitario, y su propia vacunación, aportan confianza -tanto en el sanitario como en la vacuna- entre la población general y los grupos de riesgo, lo que redundará en mejores coberturas vacunales. Además contribuye a un mejor conocimiento de esta herramienta preventiva lo que favorece su empleo pues, se ha mostrado que los médicos vacunados son hasta 3 veces más proclives a recomendarla a sus pacientes y les proporcionan mayor información, la cual es cada vez más demandada por éstos.

## OBJETIVO

El personal sanitario es un pilar fundamental a la hora de aportar información a los pacientes y de realizar recomendaciones en salud que se hace más evidente cuando aparecen

mensajes confusos entre la población. La propia opinión, y el ejemplo del personal sanitario, sobre la vacunación pueden resultar fundamentales en el aumento o descenso de las coberturas vacunales de la población general<sup>1-3</sup>. En el caso de la gripe además, la vacunación del personal sanitario juega un papel muy importante en la protección del trabajador y sus familias y en la transmisión de la enfermedad a sus pacientes<sup>4-6</sup>.

El objetivo de este documento es precisamente concienciar al personal sanitario sobre la conveniencia de su vacunación frente a la gripe y de los beneficios que de ella se derivan para sí mismos, para sus pacientes y para el resto de la población. Para conseguirlo 19 de las principales Sociedades Científicas y Asociaciones Profesionales de sanitarios de nuestro país y el Consejo General de Enfermería se han unido con objeto de discutir y elaborar un documento científico donde se argumente dicha recomendación.

## LA GRIPE COMO PROBLEMA SANITARIO

### Carga e impacto de la gripe

Actualmente la gripe es la enfermedad inmunoprevenible más habitual en los países desarrollados. El virus infecta cada año a una media del 10-15% de la población de cualquier edad<sup>7</sup>. Solo en EE.UU. la gripe provoca anualmente más de 31 millones de consultas médicas<sup>8</sup>, genera más de 200.000 ingresos hospitalarios<sup>9</sup> y deja más de 25.000 muertos<sup>10</sup>. Si la unimos a la neumonía, juntas constituyen la séptima causa de mortalidad en ese país -por encima de las provocadas por el VIH- y se encuentran entre las diez primeras causas de mortalidad para cada década de la vida<sup>11</sup>. En Europa, el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ha estimado que la mortalidad anual atribuible a la gripe varía entre 5400 en los años más benignos y 79.200 en los peores, con una media de 38.500<sup>12</sup>.

En España, durante la temporada 2011/12 se registró una menor actividad gripal con una incidencia semanal máxima de onda epidémica de 252,1 por 100.000 habitantes<sup>13</sup>. En nuestro país el exceso de hospitalizaciones por cualquier causa asociadas a la gripe por semana y 100.000 habitantes se situó en 3,40 y 5,95 en las temporadas 2001/02 y 2002/03, respectivamente<sup>14</sup>. Una media del 70% de las hospitalizaciones asociadas a gripe en nuestro país se producen por neumonía seguida de cuadros de bronquitis crónica<sup>14</sup>. En un periodo de 28 temporadas epidemiológicas en España (1980/81-2007/08) se ha estimado un exceso medio anual de defunciones por gripe y neumonía de 1.043 (límites 0-4.389), lo que supone una tasa media de 3,37 y 1,61 defunciones por 100.000 habitantes para las temporadas en las que circuló el virus A (H3N2) y A (H1N1), respectivamente<sup>15</sup>. El 89,4% de las muertes se produjeron en mayores de 64 años.

El virus es muy estable en condiciones de baja humedad y temperatura, condiciones que a su vez favorecen las actividades de interior y el contacto estrecho entre personas, favoreciendo aún más su transmisión. Los colegios, residencias de ancianos, centros de cuidados especializados y hospitales fa-

cilitan el contacto mantenido y suelen ser origen de brotes de enfermedad que pueden diseminarse al resto de la comunidad. Durante la temporada gripal las tasas de ataque en estos centros se sitúan entre 20-60%<sup>16, 17</sup>.

La reciente pandemia del año 2009 introdujo un nuevo subtipo viral que presentó algunas diferencias en sus características clínicas (mayor afectación de jóvenes sanos y embarazadas, por ejemplo) y, lo más preocupante, diferencias en el patrón de resistencias y en la plasticidad de su genoma que hacen temer la potencial aparición en el futuro de un subtipo viral resistente frente a todos los antivirales disponibles actualmente<sup>18</sup>. Recientemente, un grupo de investigadores encabezado por miembros de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU. ha mostrado mediante un modelo probabilístico estratificado por edad que la mortalidad por causas respiratorias y cardiovasculares asociada al virus de la gripe A/H1N1 de la pandemia del año 2009 fue 15 veces mayor a la registrada (de 18.500 muertes con confirmación por laboratorio a 201.200 muertes respiratorias más 83.300 cardiovasculares asociadas al virus)<sup>19</sup>. En España los casos graves de gripe A/H1N1 asistidos en las UCIs registraron una mortalidad que osciló entre el 20-30% en la población general y fue superior aún en los pacientes que requirieron ventilación mecánica<sup>20, 21</sup>. En este contexto, las medidas preventivas, como la vacunación, adquieren mayor valor, si cabe, mientras se diseñan otras estrategias terapéuticas.

### Grupos de riesgo

Existen personas con un mayor riesgo de adquisición de la gripe, de facilitar su transmisión o de sufrir complicaciones. Estas últimas, por ejemplo, se presentan con mayor frecuencia entre los  $\geq 65$  años, niños  $< 2$  años, enfermos crónicos, inmunodeprimidos y embarazadas<sup>7</sup>. Entre los pacientes ancianos, por ejemplo, la mortalidad puede alcanzar hasta el 55%<sup>22</sup>. Éstos, y algunos otros, constituyen los grupos de riesgo para la vacunación frente a la gripe. En la tabla 1 se muestran los grupos en los que el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad recomendó la vacunación en la pasada temporada (2011/12)<sup>23</sup>.

### Coberturas vacunales en la población general y en sanitarios

La OMS estableció como objetivo para el año 2010 alcanzar una cobertura vacunal en la población general  $\geq 65$  años del 75%<sup>24</sup>. Los estados miembros de la Unión Europea (UE) hicieron suyo también este objetivo para la temporada 2014/15<sup>25</sup>. Los datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para la pasada temporada de gripe (2010/11) muestran una cobertura vacunal en adultos  $\geq 65$  años en España del 56,9%<sup>26</sup>. No solo está muy alejada del objetivo de la OMS o la UE y de las coberturas de otros países de nuestro entorno como Reino Unido, Alemania o Francia<sup>27</sup>, sino que es la más baja en nuestro país en los últimos 15 años y un 15% más baja que la de la temporada 2005/06<sup>28</sup>. En la figura 1 se muestran las coberturas vacunales en varios países europeos en dis-

tintos grupos de riesgo en las temporadas 2006/07 y 2007/08.

No obstante, en España existen notables diferencias en los porcentajes entre las distintas Comunidades Autónomas (CC.AA.) que van desde el 70% en Castilla y León al 33% en Melilla (tabla 2)<sup>28</sup>. Este hecho pone de relieve que las distintas estrategias empleadas por cada CC.AA. deben ser evaluadas para implementar aquellas que mejor funcionan entre nuestra población. Baste como ejemplo que la propia edad de indicación de vacunación varía de 60 años en diez de las CC.AA. a 65 años en el resto.

El personal sanitario forma parte de los grupos de riesgo en los que la vacunación frente a la gripe está indicada y su cobertura ideal debería ser del 100% en aquellos que no presenten contraindicaciones<sup>29</sup>. El porcentaje que se ha estimado como necesario para, al menos, generar inmunidad de grupo e interrumpir la transmisión de gripe en los centros sanitarios es del 80%<sup>30</sup>. En cambio, y paradójicamente, las coberturas vacunales en el personal sanitario se encuentran entre las más bajas. En un importante estudio en once países europeos de nuestro entorno el porcentaje más alto no superaba el 26,3%, mientras que el de España se estimó en el 25,4%<sup>27</sup>. Recientes estudios en España muestran también porcentajes bajos entre el 24,2% y el 49,7%<sup>31-35</sup>. No obstante, algunos estudios mostraban una tendencia al alza, en uno incluso de forma estadísticamente significativa (OR 1,17; IC95% 1,02-1,33) entre las temporadas 2005/06 (21,8%; IC95% 17,1-27,4%) y 2009/10 (31,1%; IC95% 25,3-37,5%)<sup>33</sup>.

Desgraciadamente, las bajas coberturas vacunales frente a la gripe entre el personal sanitario no son únicamente un problema nuestro sino que se trata de un fenómeno común en todo el mundo<sup>36</sup>. Conscientes de la repercusión que tiene la vacunación del personal sanitario sobre la salud de la población general en EE.UU. se han marcado -por ejemplo- como ambicioso objetivo para el año 2020 una cobertura en sanitarios del 90% dentro del programa Healthy People<sup>37</sup>. Sería deseable que nuestro país que -gracias a la encomiable labor de años de distintos profesionales médicos y enfermeros y responsables de salud pública- ha sido modelo, y envidia, del resto por sus históricamente altas coberturas vacunales en la población pediátrica, nos marcásemos un objetivo similar.

Dentro del personal sanitario existen diferencias en el grado de aceptación de la vacunación. Hopman et al. encontraron en el análisis multivariante que los sanitarios de edad superior a 40 años y con enfermedades crónicas tenían, respectivamente, 2,65 y 3,37 veces más probabilidades de vacunarse frente a la gripe que el resto<sup>38</sup>. Otros factores asociados con mayor vacunación en el análisis univariante fueron el sexo masculino (2,08), trabajadores de turno de mañana (2,18) o aquellos con más de 20 años trabajados (1,54)<sup>38</sup>. Por otro lado, los médicos se vacunan hasta 5,48 veces más que el personal de enfermería lo que ha sido descrito en varios países incluido el nuestro con variadas diferencias<sup>38-40</sup>.

Entre las razones de los sanitarios para no vacunarse el miedo a los efectos adversos (20%) o las dudas sobre la eficacia vacunal (15%) se encuentran a la cabeza en la mayoría

Tabla 1

**Grupos de población a los que los grupos de técnicos del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud recomiendan la vacunación en la temporada 2011/12. (Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)<sup>23</sup>**

1. **Personas de 65 o más años de edad.** Se hará especial énfasis en aquellas personas que conviven en instituciones cerradas.
2. **Menores de 65 años que, por presentar una condición clínica especial, tienen un alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe o en los que la enfermedad pudiera provocar una descompensación de su condición médica:**
  - Niñas/os (mayores de 6 meses) y adultos con enfermedades crónicas cardiovasculares o pulmonares, incluyendo: displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma.
  - Niñas/os (mayores de 6 meses) y adultos con enfermedades metabólicas crónicas, lo que incluye: diabetes mellitus; obesidad mórbida (índice de masa corporal igual o superior a 40); insuficiencia renal; hemoglobinopatías y anemias; asplenia; enfermedad hepática crónica; enfermedades neuromusculares graves o inmunosupresión, incluida la originada por la infección de VIH o por fármacos o en los receptores de trasplantes; situaciones que conllevan disfunción cognitiva: síndrome de Down, demencias y otras. En este grupo se hará un especial énfasis en aquellas personas que precisen seguimiento médico periódico o que hayan sido hospitalizadas en el año precedente.
  - Personas que conviven en residencias, instituciones o en centros que prestan asistencia a enfermos crónicos de cualquier edad.
  - Niñas/os y adolescentes, de 6 meses a 18 años, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, por la posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye tras la gripe.
  - Mujeres embarazadas.
3. **Personas que pueden transmitir la gripe a aquellas que tienen un alto riesgo de presentar complicaciones:**
  - Trabajadores de los centros sanitarios, tanto de atención primaria como especializada y hospitalaria; pública y privada. Se hará especial énfasis en aquellos profesionales que atienden a pacientes de algunos de los grupos de alto riesgo anteriormente descritos.
  - Personas que por su ocupación trabajan en instituciones geriátricas o en centros de atención a enfermos crónicos, especialmente los que tengan contacto continuo con personas vulnerables.
  - Personas que proporcionen cuidados domiciliarios a pacientes de alto riesgo o ancianos.
  - Personas que conviven en el hogar, incluidos niñas/os, con otras que pertenecen a algunos de los grupos de alto riesgo, por su condición clínica especial (citados en el punto 2).
4. **Otros grupos en los que se recomienda la vacunación:**
  - Personas que trabajan en servicios públicos esenciales, con especial énfasis en los siguientes subgrupos:
    - I. Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, con dependencia nacional, autonómica o local.
    - II. Bomberos.
    - III. Servicios de protección civil.
    - IV. Personas que trabajan en los servicios de emergencias sanitarias.
    - V. Trabajadores de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial.
  - Viajeros internacionales: Personas que presentan mayor riesgo de complicaciones de gripe, por su edad o por su condición clínica especial, que no fueron vacunadas durante la temporada gripal, y que se dirigen a zonas tropicales en cualquier época del año o viajen al hemisferio sur entre los meses de abril a septiembre.
  - Así mismo, deberán ser vacunadas de gripe todas las personas que se dirijan a zonas donde existen brotes de gripe aviar altamente patógena y puedan estar en contacto estrecho con granjas de aves de corral o con probabilidad de exposiciones intensas a aves.
  - Personas que, por su ocupación, pueden estar en contacto con aves sospechosas o conocidas, de estar infectadas por virus de gripe aviar altamente patógena, especialmente:
    - Las personas que están directamente involucradas en las tareas de control y erradicación de los brotes (destrucción de los animales muertos, limpieza y desinfección de las áreas infectadas).
    - Los ciudadanos que viven y/o trabajan en granjas de aves donde se han notificado brotes, o se sospecha su existencia.

de los estudios<sup>34, 41, 42</sup>, aunque una reciente encuesta del año 2012 a 336 sanitarios de todo el país señalan por delante de estas razones otras como no considerarse persona de riesgo, la falta de preocupación o la falta de tiempo<sup>3</sup> que se señalaron en porcentajes muy similares a otros estudios españoles<sup>34</sup>. En una encuesta a sanitarios de Singapur, curiosamente 1 de cada 8 médicos o dentistas y 1 de cada 5 enfermeros/as declaró que

no se vacunaba por miedo al pinchazo en sí mismo cuando ellos estaban manejando agujas a diario<sup>43</sup>.

## VACUNAS DISPONIBLES

### Tipos de vacunas

Existen distintos tipos de vacunas. Las disponibles en Es-

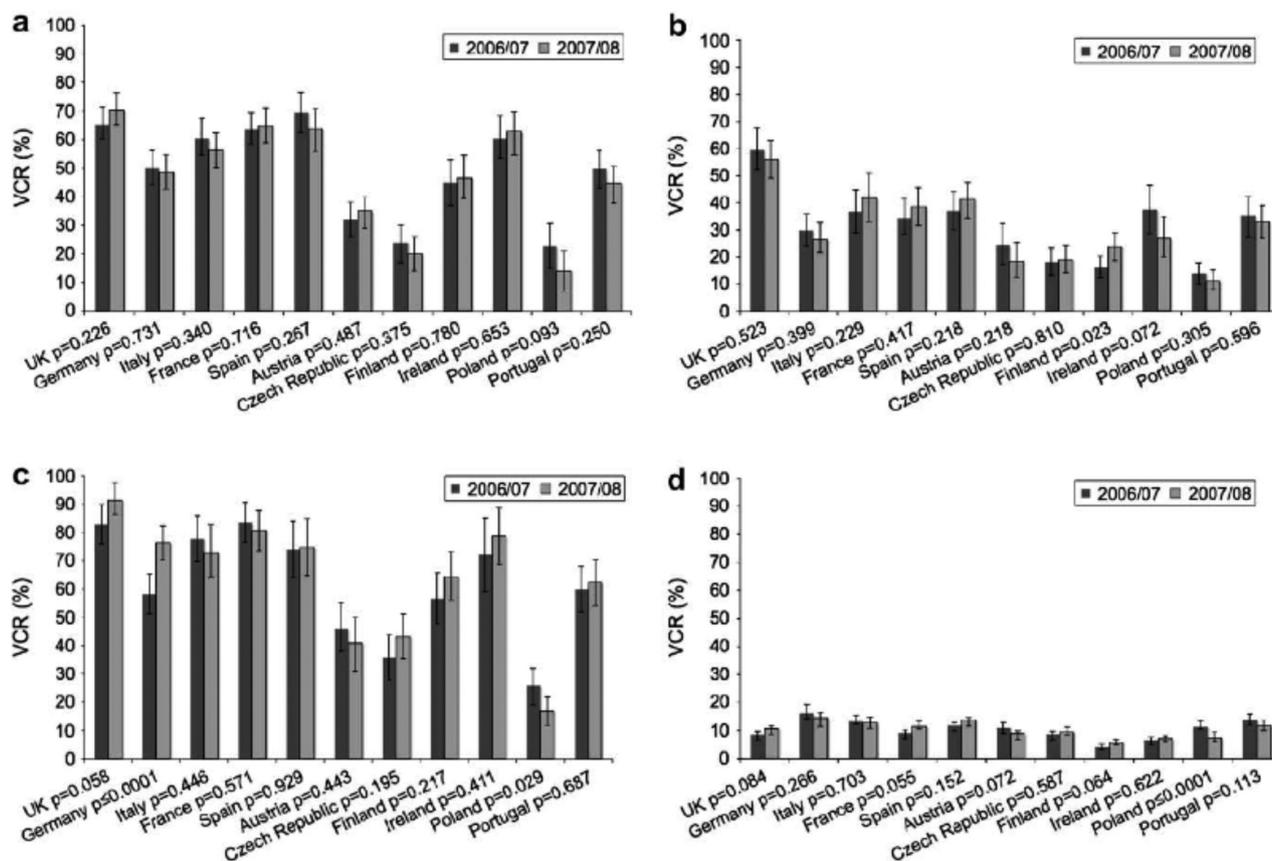


Figura 1

Porcentajes de cobertura vacunal en grupos de riesgo durante dos temporadas de gripe en distintos países europeos. a) mayores de 65 años sin enfermedades crónicas. b) enfermos crónicos menores de 65 años de edad. c) enfermos crónicos mayores de 65 años. d) individuos fuera de los grupos diana. Barras de error: Intervalos de confianza al 95%; valores de p: diferencia entre las temporadas 2006/07 y 2007/08. (Tomado de Blank et al.<sup>27</sup>)

paña son todas de virus inactivados (muertos) que proporcionan inmunidad sin provocar ningún síntoma ni signo de infección. Se pueden agrupar en vacunas de virus fraccionados, las de antígenos de superficie, las virosomales y la adyuvada con emulsiones de aceite en agua (MF59)<sup>44, 45</sup>. La mayoría se administran por vía intramuscular salvo Intanza® que se administra por vía intradérmica. Algunas de éstas no están actualmente autorizadas para la población infantil (tabla 3).

Todos los preparados comerciales llevan las mismas 3 cepas del virus de la gripe que son recomendadas por la OMS y la UE cada año de acuerdo a las tendencias registradas en la difusión de virus gripales circulantes en la red de vigilancia epidemiológica desplegada en más de 80 países donde se incluye España. Se trata, por tanto, de vacunas trivalentes compuestas por 2 virus de la gripe A y 1 de la gripe B.

Actualmente todas las vacunas disponibles en España se desarrollan en cultivo en huevos de gallina embrionados y ninguna contiene timerosal u otro derivado mercurial como conservante. En algunas pueden existir trazas de antibióticos como gentamicina, neomicina o polimixina B.

En el futuro inmediato se esperan más novedades como la incorporación de la vacuna de virus atenuados intranasal, vacunas tetravalentes con una segunda cepa de virus de gripe B, nuevas vacunas adyuvadas y vacunas desarrolladas en cultivos celulares.

### Eficacia y efectividad vacunal

La eficacia y efectividad vacunal varían de año a año ya que depende de las variaciones antigénicas de la cepa circulante, de la proximidad del pico epidémico (momento de máxima actividad gripal) de la temporada, de la edad y del estado de salud e inmunitario del vacunado ya que no todas las personas responden igual.

De acuerdo a una revisión sistemática<sup>46</sup> que incluyó 25 estudios con casi 60.000 sujetos, la eficacia de las vacunas inactivadas parenterales en adultos sanos para evitar casos confirmados serológicamente de gripe fue del 70% (IC 95%; 56-80%). Así mismo reducía de forma estadísticamente significativa los días de absentismo laboral (0,16 días por episodio de

**Tabla 2**  
**Cobertura de vacunación antigripal en población  $\geq 65$  años en España. Temporada estacional 2010/11 (Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)<sup>26</sup>**

CC.AA.	Población	Vacunados	%
Andalucía	1.216.920	617.190	50,7
Aragón	273.331	161.622	59,1
Asturias	241.538	142.244	58,9
Baleares	147.711	76.086	51,5
Canarias	253.997	147.510	58,1
Cantabria	108.520	68.745	63,3
Castilla y León	578.069	407.295	70,5
Castilla La Mancha	378.451	214.613	56,7
Cataluña	1.145.682	618.235	54,0
C. Valenciana	834.235	437.353	52,4
Extremadura	272.440	189.132	69,4
Galicia	619.708	343.256	55,4
Madrid	921.347	559.824	60,8
Murcia	261.789	134.314	51,3
Navarra	110.570	66.451	60,1
Pais Vasco	-	-	-
La Rioja	56.642	39.472	69,7
Ceuta	8.756	4.176	47,7
Melilla	7.863	2.569	32,7
TOTAL	7.437.569	4.230.087	56,9

gripe). Cuando hay buena homología entre las cepas circulantes y las cepas vacunales previstas para ese año, la vacunación estacional de la gripe reduce los casos de gripe confirmada en adultos sanos en aproximadamente un 75%<sup>46</sup>.

En los pacientes de edad más avanzada se ha podido comprobar que la eficacia vacunal disminuye<sup>29</sup>. Así Baxter et al. la estimaron para personas entre 50-64 años en 12,4% (IC95%; 1,6-22,0) y para  $\geq 65$  años en 8,5% (IC95%; 3,3-13,5%)<sup>47</sup>. En cambio, en el grupo etario de 50-64 años, Herrera et al. encontraron una eficacia vacunal frente a gripe del 60% y 48% en pacientes sin y con factores de riesgo, respectivamente. La eficacia frente a hospitalización fue del 90% y 36%, respectivamente<sup>48</sup>. No obstante, la última revisión sistemática de la base Cochrane sobre la eficacia en  $\geq 65$  años no pudo interpretar los resultados por la baja calidad de los datos de los 75 estudios incluidos, aunque se describen reducciones de hospitalización por neumonía y gripe del 27-33%<sup>49</sup>.

En el resto de los grupos de riesgo ocurre algo parecido. Una reciente revisión sistemática no logró encontrar evidencia ni a favor ni en contra de la eficacia frente a cuadros compa-

tibles con gripe en niños <2 años, ancianos con comorbilidad, asmáticos, bronquiectasias, mucoviscidosis, enfermedad coronaria, diabetes, enfermedad renal, infección por VIH, lupus o trasplantados<sup>29</sup>, para algunas de estas variables se determinó como resultado "enfermedad tipo gripal" (producida por varios virus respiratorios) –y no "gripe probada"– por lo que la eficacia real probablemente es mayor. Es más que posible que las nuevas vacunas tetravalentes, adyuvadas y/o atenuadas (en aquellos casos en los que no estén contraindicadas) cambien este escenario en un futuro inmediato.

En nuestro país, recientemente se han publicado los resultados en Navarra de efectividad de la vacuna estacional para la temporada 2010/11 utilizando un modelo de regresión de Cox ajustado por sexo, edad, contacto con niños, residencia urbana o rural, comorbilidad, vacunación pandémica y neumocócica, consultas médicas y hospitalizaciones en el año anterior<sup>50</sup>. La efectividad se estimó en 58% (IC95%; 16-79%).

### Seguridad vacunal

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son locales, especialmente el dolor en el lugar de administración que afecta al 10-64%, dura menos de 48 horas<sup>51</sup> y parecen disminuir con las dosis posteriores<sup>52</sup>. Los ensayos controlados con placebo no han logrado mostrar una mayor proporción de reacciones adversas sistémicas graves en vacunados<sup>51</sup>. En un ensayo controlado, aleatorizado y a doble ciego en 7611 sujetos durante 2 temporadas consecutivas de gripe, se apreciaron como reacciones adversas más frecuentes de forma estadísticamente significativa entre vacunados respecto al grupo placebo reacciones locales como dolor en el lugar de administración (51% vs 14%), enrojecimiento (13% vs 6%) e induración (11% vs 3%) y reacciones sistémicas como cansancio (20% vs 18%), mialgias/artralgias (18% vs 10%) y fiebre (3% vs 1%)<sup>53</sup>.

El sistema VAERS (Vaccine Adverse Event Report System –sistema de farmacovigilancia de EE.UU. basado en la notificación pasiva por cualquier persona de eventos adversos tras la administración de una vacuna guarde relación o no con dicha vacuna–) no ha detectado ninguna alerta de seguridad desde 1990 a 2005, de hecho en ese periodo se administraron 747 millones de dosis y la tasa de incidencia de reacciones adversas fue la menor de todas las vacunas disponibles (2,4 notificaciones al VAERS por 100.000 dosis) de las que solo un 14% se consideraron graves<sup>54</sup>. Entre las notificaciones se encuentra el Síndrome de Guillain-Barré (SGB). No obstante, el riesgo estimado de SGB asociado a la vacunación es de 0,7 casos por millón de personas vacunadas mientras que la incidencia anual "natural" del SGB es de 10-20 casos por millón de adultos<sup>51</sup>. El riesgo de sufrir SGB tras la infección por el virus gripal es de 4-7 veces mayor que tras vacunarse<sup>55</sup>. Tampoco parece mayor el riesgo de recaída en personas que han sufrido un episodio previo de SGB. En un estudio con un seguimiento de 33 millones de personas-año no se produjo ni un solo caso de recaída tras la vacunación frente a la gripe<sup>56</sup>. La potencial asociación entre SGB y vacuna antigripal se monitoriza de forma continua por un grupo específico.

**Tabla 3** Presentaciones comerciales de las vacunas frente a la gripe disponibles en España\*44,45

ESPECIALIDAD	LABORATORIO	PRESENTACIONES	ADYUVANTE	EDAD INDICACIÓN
Vacunas de virus fraccionados e inactivados				
Fluarix®	GlaxoSmithKline	Antígenos equivalentes a 15 µg de hemaglutinina de 3 cepas del virus de la gripe. Jeringa precargada de 0,5 ml (im)	Sin adyuvante	≥6 meses
Gripovac®	Sanofi Pasteur-MSD	Antígenos equivalentes a 15 µg de hemaglutinina de 3 cepas del virus de la gripe. Jeringa precargada de 0,5 ml (im)	Sin adyuvante	≥6 meses
Intanza 9 µg® e Intanza 15 µg®	Sanofi Pasteur-MSD	Antígenos equivalentes a 9 y 15 µg de hemaglutinina de 3 cepas del virus de la gripe. Jeringa precargada de 0,1 ml (id)	Sin adyuvante	≥18 años
Mutagrip®	Sanofi Pasteur-MSD	Antígenos equivalentes a 15 µg de hemaglutinina de 3 cepas del virus de la gripe. Jeringa precargada de 0,5 ml (im)	Sin adyuvante	≥6 meses
Vacuna antigripal Pasteur®	Sanofi Pasteur-MSD	Antígenos equivalentes a 15 µg de hemaglutinina de 3 cepas del virus de la gripe. Jeringa precargada de 0,5 ml (im)	Sin adyuvante	≥6 meses
Vacuna de antígenos de superficie				
Chiroflu®	Novartis	15 µg de hemaglutinina de 3 cepas del virus de la gripe. Jeringa precargada de 0,5 ml (im)	Sin adyuvante	≥6 meses
Chiromas®	Novartis	15 µg de hemaglutinina de 3 cepas del virus de la gripe. Jeringa precargada de 0,5 ml	MF59C.1 (9,75 mg de escualeno)	≥65 años
Inflexal V®	Cruceel	15 µg de hemaglutinina de 3 cepas del virus de la gripe. Jeringa precargada de 0,5 ml (im)	Virosomas	≥6 meses
Influvac®	Abbott Healthcare	15 µg de hemaglutinina de 3 cepas del virus de la gripe. Jeringa precargada de 0,5 ml (im)	Sin adyuvante	≥6 meses

\*Existen otras vacunas autorizadas para toda Europa pero que aún no están comercializadas en nuestro país:

- vacunas de virus fraccionados e inactivos [Evagrip® (Chiron Vaccines) y Prefluce® (Baxter)];
- vacuna de antígenos de superficie [Certat® (Alentia)];
- vacuna de antígenos de superficie de cultivo celular [Optaflu® (Novartis)];
- vacuna de antígenos de superficie adyuvada con MF59[Dotaricin® (Alentia)] y
- vacuna de virus atenuados intranasal [Fluenz® (MedImmune)].

El Institute of Medicine of the National Academies de EE.UU. ha publicado en el año 2012 la compilación de sus informes de revisión sobre evidencias y causalidad de acontecimientos adversos tras la vacunación. Para la gripe ha evaluado exhaustivamente hasta 27 patologías sin encontrar asociación causal alguna entre la vacuna y 25 de ellas (tabla 4)<sup>57</sup>. Tan solo se encontraron evidencias de asociación con la anafilaxia en alérgicos al huevo y con el síndrome oculorespiratorio en 2 vacunas concretas utilizadas durante 3 años en Canadá.

Los casos de anafilaxia tras la vacunación son extremada-

mente raros en adultos y niños. No obstante, el riesgo puede existir aunque prácticamente se limita a los alérgicos al huevo ya que alguna vacuna podría contener trazas residuales de proteínas del huevo derivadas del proceso de fabricación<sup>29</sup>. Actualmente ninguna de las vacunas disponibles en España contiene timerosal ni otro derivado mercurial como conservante.

#### Contraindicaciones y precauciones

No deben administrarse, y por tanto están contraindi-

**Tabla 4** Resumen de las evaluaciones epidemiológicas y del mecanismo así como de las conclusiones de causalidad sobre la asociación de la vacuna de la gripe y acontecimientos adversos tras la vacunación estudiados por el Institute of Medicine of the National Academies de EE.UU.<sup>57</sup>

Evento adverso estudiado	Evaluación epidemiológica (EE)	Estudios en la EE	Evaluación del mecanismo (EM)	Casos en la EM	Conclusión de causalidad
Encefalitis	Insuficiente	Ninguno	Débil	1	Inadecuada
Encefalopatía	Insuficiente	Ninguno	Débil	2	Inadecuada
Convulsiones	Moderada (nula)	4	Ausente	Ninguno	Inadecuada
Encefalomielitis diseminada aguda	Insuficiente	Ninguno	Débil	Ninguno	Inadecuada
Mielitis transversa	Insuficiente	Ninguno	Débil	Ninguno	Inadecuada
Neuritis óptica	Limitada	2	Débil	2	Inadecuada
Neuromielitis óptica	Insuficiente	Ninguno	Ausente	Ninguno	Inadecuada
Esclerosis múltiple (inicio en adultos)	Limitada	2	Ausente	Ninguno	Inadecuada
Esclerosis múltiple (recaída en adultos)	Limitada	2	Ausente	Ninguno	Inadecuada
Síndrome de Guillain-Barré	Moderada (nula)	9	Débil	1	Inadecuada
Polineuropatía diseminada inflamatoria crónica	Insuficiente	Ninguno	Débil	2	Inadecuada
Parálisis de Bell	Alta (nula)	2	Ausente	Ninguno	Favorece rechazo
Neuritis braquial	Insuficiente	Ninguno	Ausente	Ninguno	Inadecuada
Neuropatía de fibras pequeñas	Insuficiente	Ninguno	Ausente	Ninguno	Inadecuada
Anafilaxia	Limitada	1	Fuerte	22	Se sostiene convincentemente
Exacerbación asma (niños y adultos) y vacuna inactivada	Alta (nula)	9	Débil	6	Favorece rechazo
Exacerbación asma (niños <5 años) y vacuna atenuada	Moderada (nula)	6	Débil	Ninguno	Inadecuada
Exacerbación asma (personas ≥5 años) y vacuna atenuada	Moderada (nula)	5	Débil	9	Inadecuada
Inicio o exacerbación lupus eritematoso sistémico	Limitada (exacerbación) Insuficiente (inicio)	4 Ninguno	Ausente	Ninguno	Inadecuada
Inicio o exacerbación vasculitis	Limitada (exacerbación) Insuficiente (inicio)	2 Ninguno	Débil (exacerbación) Ausente (inicio)	2 Ninguno	Inadecuada
Poliarteritis nodosa	Insuficiente	Ninguno	Ausente	Ninguno	Inadecuada
Inicio o exacerbación artropatía	Insuficiente	Ninguno	Débil	1	Inadecuada
Ictus	Moderada (descenso)	1	Ausente	Ninguno	Inadecuada
Infarto de miocardio	Moderada (descenso)	1	Débil (v. atenuada) Ausente (v. inactivada)	Ninguno Ninguno	Inadecuada
Fibromialgia	Insuficiente	Ninguno	Ausente	Ninguno	Inadecuada
Mortalidad por cualquier causa	Moderada (descenso)	1	Débil (v. atenuada) Ausente (v. inactivada)	Ninguno Ninguno	Inadecuada
Síndrome oculorespiratorio	Moderada (aumento) <sup>1</sup>	3	Intermedia	— <sup>2</sup>	Favorece aceptación

<sup>1</sup>El Comité atribuye el efecto a 2 vacunas en particular utilizadas durante 3 años concretos en Canadá.

<sup>2</sup>Debido al empleo de la misma muestra de población en varios estudios es probable que algunos de los casos se presentasen en más de una publicación, por lo tanto es difícil determinar el número de casos únicos.

cadadas todas las vacunas de la gripe disponibles en España a personas con hipersensibilidad anafiláctica conocida al huevo o a las proteínas del huevo (p.ej. ovoalbúmina) o a otros componentes vacunales salvo que se hayan desensibilizado<sup>51</sup>.

Entre las precauciones, es conveniente evitar la administración de cualquier vacuna de la gripe en las personas con enfermedad aguda -febril o no- moderada o grave hasta que los síntomas hayan disminuido. La presentación de un SGB en las 6 semanas posteriores a una dosis previa de la vacuna de la gripe debe considerarse una precaución para el uso de estas vacunas aunque no se ha establecido ninguna relación causal entre la vacuna y el SGB<sup>51</sup>.

Aunque la vacuna intranasal de virus atenuados no está comercializada aún en nuestro país, dado que se trata de un tipo diferente de vacuna, conviene tener en cuenta que está contraindicada además en inmunodeficientes por afecciones o tratamientos inmunosupresores y en niños y adolescentes menores de 18 años que reciben tratamiento con salicilato y debe evitarse, como precaución, en niños y adolescentes con asma grave o sibilancias activas<sup>58</sup>. Además, por su potencial de transmisión, los receptores de esta vacuna concreta deben evitar el contacto con personas gravemente inmunodeprimidas durante 1-2 semanas tras la vacunación. La actual ficha técnica en Europa limita su uso a niños entre 2 y 18 años, por lo que el personal sanitario no sería susceptible de vacunarse con ella, pero en caso de modificarse en el futuro este rango etario sería importante tener presente esta precaución.

## RECOMENDACIONES AL PERSONAL SANITARIO

La OMS define en su *Informe sobre la salud en el mundo* de 2006, al personal sanitario como "todas las personas que llevan a cabo tareas que tienen como principal finalidad proteger y mejorar la salud en sus respectivas comunidades"<sup>59</sup>. Esta definición puede variar dependiendo del contexto de que se trate. Las recomendaciones que se realizan en este documento van dirigidas a personal médico, enfermeros, auxiliares de enfermería, cuidadores, celadores y el resto de personal que esté en contacto con pacientes de cualquier centro donde se brinde asistencia sanitaria, transporte o residencia a personas incluidas en los grupos de riesgo como ancianos o enfermos crónicos, entre otros.

Existen numerosas evidencias científicas que hacen incuestionable la recomendación de vacunación frente a la gripe en el personal sanitario. Las más importantes se resumen y agrupan a continuación en tres argumentos fundamentales: el argumento de necesidad (la autoprotección en un colectivo más expuesto), el argumento de ética (la conciencia de posible fuente transmisora para pacientes en los que la gripe puede expresarse con mayor gravedad y ser causa de muerte con mayor frecuencia) y el argumento de ejemplaridad (el convencimiento científico de su utilidad y seguridad por el sanitario aporta confian-

za a la población general y grupos de riesgo lo que redundará en mejores coberturas vacunales).

### 1. Argumento de necesidad

**Medice, cura te ipsum. 'Sanitario', cúrate a ti mismo** (San Lucas 4, 23)

Numerosos estudios de encuestas a sanitarios coinciden en señalar la autoprotección como el principal motivo para vacunarse, incluso muy por delante de la protección del paciente<sup>3, 31, 34, 41, 60</sup>. Ciertamente, el personal sanitario está más expuesto que cualquier otro colectivo al virus circulante por lo que el riesgo de sufrir la enfermedad, y sus complicaciones, es mayor con tasas de ataque que pueden alcanzar un 59%<sup>61, 62</sup>. Este riesgo es mayor en los trabajadores con factores de riesgo como enfermedades crónicas, obesidad o embarazo. Además este hecho se asocia a absentismo laboral que, dado el carácter estacional y epidémico de la gripe, puede llegar a comprometer gravemente la asistencia clínica en los centros sanitarios por falta de personal que obliga al cierre de unidades completas en uno de los momentos en que más necesarios son<sup>63, 64</sup> o a su sustitución por personal no suficientemente capacitado. Entre el personal sanitario, los médicos parecen tener mayores tasas de infección y, dentro de éstos, los que trabajan en los servicios de urgencias<sup>65</sup>.

De acuerdo a varias revisiones sistemáticas, los sanitarios vacunados pueden ver reducida la gripe de un 68%-90%<sup>66</sup> y los días de absentismo laboral en un 28%-40%<sup>67, 68</sup>. Entre los estudios a destacar, Wilde et al. realizaron un ensayo controlado, aleatorizado y doble ciego en 264 jóvenes sanitarios durante 3 temporadas de gripe consecutivas<sup>69</sup>. El estudio mostró una eficacia vacunal del 88% (IC95%; 47-97%) frente a gripe A y del 89% (IC95%; 14-99%) frente a gripe B definidas serológicamente, pero no se alcanzó significación estadística ni en la reducción de síntomas ni en los días de absentismo. Salgado et al. encontraron un descenso estadísticamente significativo en la proporción de casos de gripe relacionada con la asistencia sanitaria en trabajadores y pacientes en un hospital de 600 camas en el que la cobertura vacunal entre sanitarios había aumentado del 4% al 67% en 12 años<sup>70</sup>. El análisis de regresión logística confirmó esta asociación inversa. Demicheli et al. en una revisión sistemática encontraron que la vacunación en sanitarios podría disminuir su absentismo en 0,4 días de trabajo por persona con buena salud vacunada (IC95%; 0,1-0,8)<sup>68</sup>. Saxon et al. mostraron también una reducción estadísticamente significativa en el absentismo por infección respiratoria de 1,0 días/persona en vacunados comparada con 1,4 en no vacunados ( $p=0,02$ )<sup>67</sup>, resultados muy similares a los del Chan (1,0 vs 1,75 días/persona, NS) que sí encontró significación estadística en el porcentaje de absentismo (55% en no vacunados y 30% en vacunados,  $p=0,034$ )<sup>71</sup>. Finalmente Kheok et al. en Singapur obtuvieron datos similares de eficacia sobre la enfermedad y el absentismo a pesar de tratarse de un país situado en el trópico donde no se da el carácter estacional de la gripe<sup>72</sup>.

Por otro lado, no hay diferencias en la seguridad de la vacuna en este colectivo comparado con la población general.

Weingarten et al. apreciaron en un ensayo diferencias entre los que recibieron la vacuna y el placebo en el porcentaje de dolor en el brazo (51% vs 7%) y eritema (11% vs 0%)<sup>73</sup>. Demicheli et al. también encontraron el doble de probabilidad de dolor en el brazo en vacunados que en no vacunados [RR=2,1 (IC95%; 1,4-3,4)]<sup>68</sup>. No obstante, también se pueden obtener datos de encuestas aunque con las limitaciones y sesgos que ello puede comportar. En un reciente estudio, 1996 sanitarios españoles declaraban un porcentaje de acontecimientos adversos del 25% tanto en la temporada 2009/10 como 2010/11<sup>31</sup>. Ninguno sufrió reacciones alérgicas ni efectos adversos graves, principalmente se trató de dolor y molestias en el lugar de la administración que eran más frecuentes en los menores de 45 años ( $p<0,01$ ). En este mismo estudio, los sanitarios que además recibieron la vacuna pandémica sí reportaron efectos adversos en un porcentaje muy superior (80%)<sup>31</sup>.

## 2. Argumento de ética

**Primum non nocere. Primero, no hacer daño** (Hipócrates)

Se estima que el 30-50% de los casos de gripe pueden ser asintomáticos por lo que muchos sanitarios siguen trabajando sin saber que pueden estar transmitiendo la gripe a los pacientes y compañeros próximos<sup>38, 74</sup>. Incluso aquellos sintomáticos que no acuden a trabajar pueden ser fuente de infección pues el virus se comienza a eliminar 24 horas antes de aparecer las manifestaciones clínicas<sup>75</sup>. Esta transmisión desde el personal sanitario puede ser origen de importantes brotes de gripe relacionada con la asistencia sanitaria con tasas de ataque de hasta un 54,8% y letalidad de hasta un 25%<sup>76-80</sup>.

El curso clínico de la gripe se manifiesta de diferente forma en cada grupo de pacientes, siendo los más vulnerables los hospitalizados, ancianos, inmunodeprimidos, pacientes críticos y los niños, en los cuales la gripe puede ser más prolongada, grave y mortal<sup>74</sup>. Por lo tanto, la transmisión nosocomial de la gripe puede acarrear mayor morbi-mortalidad en unidades como geriatría, oncología, hematología, trasplante, cuidados intensivos, pediatría, urgencias o primaria, entre otras<sup>74, 81</sup>. Además este tipo de pacientes son los que más tiempo pasan en los centros sanitarios. Por otro lado, distintas revisiones sistemáticas han puesto en evidencia que la eficacia y efectividad vacunal en algunos de estos pacientes (como ancianos e inmunodeprimidos) es menor que en la población general<sup>47, 82-85</sup>, mientras que otros no pueden ni siquiera ser vacunados (lactantes menores de 6 meses o los que presentan contraindicaciones), lo que le da mayor valor a la inmunidad de grupo. No obstante, en un estudio no se pudo demostrar inmunidad de grupo con la vacunación exclusiva del personal sanitario<sup>86</sup>, lo que se sugiere que cada sanitario adicional vacunado protege una porción adicional de pacientes y que para lograr este efecto se debe vacunar a todas las personas del entorno del paciente (familiares, cuidadores, sanitarios, etc.).

Distintos autores han descrito importantes descensos en la mortalidad de pacientes institucionalizados tras vacunar al personal sanitario incluso con coberturas bajas entre estos lo que convierte a

la vacunación en una de las medidas más efectivas para evitar brotes nosocomiales. Los dos primeros ensayos relevantes sobre la influencia de la vacunación en sanitarios para reducir la gripe en pacientes de riesgo se realizaron en Glasgow. Potter et al. encontraron tras vacunar a 653 sanitarios (61%) de 12 centros geriátricos una reducción en la mortalidad de los pacientes de 10-17% ( $p=0,013$ ) [OR 0,56 (IC95%; 0,40-0,80)] y en los casos compatibles con gripe [OR 0,57 (IC95%; 0,34-0,94)]<sup>6</sup>. Carman et al., que utilizaron el ensayo anterior como piloto con un total de 20 centros, encontraron una reducción en la mortalidad de los centros donde se vacunaron el 50,9% de los sanitarios comparado con aquellos donde solo se vacunaron el 4,9% (de 13,6% a 22,4%, respectivamente,  $p=0,014$ ) [OR 0,58 (IC95%; 0,40-0,84)] durante un periodo de 6 meses<sup>5</sup>. No obstante, el número de centros aleatorizados fue pequeño y no se pudo demostrar que el descenso en la mortalidad se relacionase con la actividad de gripe. Salgado et al. encontraron un descenso estadísticamente significativo en la proporción de casos de gripe relacionada con la asistencia sanitaria en trabajadores y pacientes tras aumentar las coberturas, como se mencionó en el apartado anterior<sup>70</sup>. Hayward et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado en 44 residencias contando con 1700 sanitarios y 2600 ancianos<sup>17</sup>. Consiguieron demostrar un descenso en la incidencia y hospitalizaciones por cuadros compatibles con gripe así como un descenso en la mortalidad y el número de consultas médicas. Estimaron que vacunando frente a la gripe a ocho sanitarios se podía prevenir la muerte de un anciano [NNT 8,2 (5,8-20,4)] y vacunando a cinco se prevenía un caso compatible con gripe [NNT 4,5 (2,9-13,6)]. También encontraron descenso en las consultas [NNT 5,8 (3,4-20,4)] y hospitalizaciones [NNT 20,4 (13,6-102,1)] por caso compatibles con gripe. La reducción era equivalente a prevenir 5 muertes por cualquier causa y 9 casos, 7 consultas y 2 ingresos por cuadros compatibles con gripe por cada 100 ancianos institucionalizados durante el periodo de actividad de la gripe. Van den Dool et al. desarrollaron un modelo matemático con el que encontraban una clara relación lineal inversa entre el número de sanitarios vacunados en residencias y el de casos de gripe esperados en pacientes<sup>86</sup>. Asumiendo una eficacia vacunal en el personal sanitario del 73%, estimaron que solo era necesario vacunar a siete trabajadores para prevenir un caso de gripe. En un escenario real, calcularon una eficacia del 60% en la reducción de gripe entre pacientes si se vacunaran todos los sanitarios al reducir la tasa de ataque en pacientes de 0,25 a 0,10. Este mismo grupo adaptó posteriormente el mismo modelo a sanitarios de centro hospitalario encontrando en la mayoría de los escenarios el mismo o mayor impacto que en el estudio anterior<sup>87</sup>. Lemaitre et al. partieron de 40 residencias incluyendo a 2000 sanitarios y 3500 pacientes en su estudio y encontraron en el análisis multivariante ajustado un descenso en la mortalidad del 20% ( $p=0,02$ ) en los centros donde se vacunó el 69,9% de los sanitarios frente a los centros control (donde solo se vacunaron el 31,8%) y una fuerte correlación (0,42,  $p=0,007$ ) entre la cobertura vacunal de los sanitarios y la mortalidad por cualquier causa de los pacientes<sup>88</sup>.

Thomas et al. realizaron una revisión sistemática con la base de datos Cochrane en el año 2006 sobre la eficacia de la vacunación del personal sanitario para reducir la gripe y sus complicaciones en ancianos institucionalizados<sup>89</sup>. Encontraron una reducción de la mortalidad por cualquier causa del 32% (IC95%; 16-45%) y

de enfermedad compatible con gripe del 29% (IC95%; 10-45%). En el año 2010, Thomas et al. realizaron de nuevo la revisión con los mismos objetivos y metodología pero añadiendo un nuevo ensayo clínico y no hallaron evidencias en la reducción de incidencia para los principales objetivos (gripe probada por laboratorio, neumonía o muertes por neumonía) salvo si se vacunaban tanto sanitarios como ancianos<sup>90</sup>. La vacunación reducía objetivos secundarios como los cuadros compatibles con gripe, las consultas médicas por éstos y la mortalidad por cualquier causa en  $\geq 60$  años. No obstante, en ambas revisiones reconocían la presencia de varios posibles sesgos e instaban a la realización de más ensayos clínicos. Sin embargo, el mero planteamiento de dichos ensayos clínicos no superaría la mayoría de los comités éticos<sup>91</sup> además de requerir un tamaño muestral desorbitado<sup>86</sup> por lo que la convergencia de resultados de los estudios observacionales puede seguir siendo de gran ayuda. Uno de los últimos estudios de casos y controles publicados este año mostraba en el análisis multivariante que la vacunación de más del 35% del personal sanitario en unidades de corta estancia era un factor protector para los pacientes frente a la gripe confirmada por laboratorio (OR 0,07 [IC95% 0,005-0,98]) independientemente de la temporada de gripe, edad del paciente y de la presencia de una potencial fuente de gripe<sup>92</sup>.

Los ensayos respecto a la eficacia en centros hospitalarios son escasos, pero Voirin et al. realizaron un estudio, partiendo de 28 publicaciones sobre brotes de gripe relacionada con la asistencia sanitaria, y comprobaron que en 10 de ellos estuvieron directamente implicados sanitarios como probable fuente del brote<sup>93</sup>.

La consistencia del impacto de la vacunación en el personal sanitario mostrada por los estudios mencionados anteriormente habla a favor del tremendo efecto positivo que esta herramienta preventiva tiene para reducir la mortalidad de pacientes institucionalizados y hospitalizados.

### 3. Argumento de ejemplaridad

#### Docendo discimus. Aprendemos enseñando (Séneca)

Nuestra propia vacunación no solo evitará que enfermemos y transmitamos la gripe a nuestros pacientes, como se ha expuesto en los dos apartados anteriores, sino que nos ayudará a conocer mejor esta herramienta preventiva y nos mentalizará a nosotros mismos para tenerla presente a la hora de su recomendación. Por otro lado, nuestro ejemplo servirá a la población general para tomar conciencia sobre la importancia de la vacunación y aumentar la confianza en ella así como en nosotros mismos pues, en un reciente estudio, hasta el 85% de las personas encuestadas consideraban que la vacunación del personal sanitario protege a los pacientes<sup>3</sup>.

Existen determinados grupos de riesgo para la vacunación de la gripe muy identificados por los médicos, como son aquellos con enfermedades respiratorias, enfermedades crónicas y los mayores de 60 años. Pero otros grupos importantes como los inmunodeprimidos, diabéticos, embarazadas o el propio personal sanitario no siempre están en la mente del médico o la enfermera a la hora de recomendar la vacuna<sup>3</sup>.

Los médicos vacunados frente a la gripe son más proclives a recomendar encarecidamente a sus pacientes la vacunación (en un estudio hasta 3,2 veces más)<sup>94</sup> y en España ante la recomendación del médico el 83% de los pacientes se vacunó de acuerdo a una encuesta de este mismo año<sup>3</sup>, porcentaje muy similar al encontrado en otros estudios<sup>1</sup>. Además muchas de las personas que no se vacunan lo harían si conociesen los riesgos que asumen al no hacerlo. Esta labor informativa hacia los pacientes debe ser, precisamente, una parte fundamental de nuestra práctica asistencial en materia preventiva, pero solo una tercera parte de los médicos, y menos de la mitad de los enfermeros, dedicamos tiempo en la consulta, en parte por falta del mismo, a dar explicaciones al paciente sobre la necesidad de la vacunación lo que contribuiría con seguridad a mantener unas altas coberturas<sup>1,95</sup>.

Estas deficiencias de comunicación en la consulta provoca, por ejemplo, que durante la pandemia de 2009 fueran muchos los pacientes, pero también los sanitarios, que se informaron de la vacunación exclusivamente a través de los medios de comunicación y se pudo comprobar que estos sanitarios eran más reticentes a vacunarse que el resto<sup>39,96,97</sup>. El tratamiento inadecuado de algunas noticias o la atención a determinados grupos oportunistas detractores de la vacunación en éstos medios juega un importante papel, tal y como se ha puesto de manifiesto en la reciente pandemia de gripe<sup>39</sup>. Los grupos antivacunación eran prácticamente desconocidos en nuestro país, pero su presencia se está haciendo notar cada vez más e, incomprensiblemente, un porcentaje no despreciable, tanto de pacientes como de médicos, están dando cierta credibilidad a sus argumentos<sup>3</sup>. No solo debemos cuidar nuestra formación continuada sino tener muy en cuenta las fuentes de las que nos nutrimos para formarnos e informarnos.

Por tanto, conocer las características de las vacunas disponibles, y sus beneficios, partiendo de fuentes científicas y veraces ayudará a vacunarnos y a vacunar a los pacientes a nuestro cargo en los que esté indicada pues nuestro criterio, y ejemplo, siguen siendo muy reconocidos por la mayoría de los pacientes en nuestro país.

## CONCLUSIONES

Las Sociedades Científicas y Asociaciones Profesionales firmantes en este documento de Consenso recomiendan encarecidamente, en base a las evidencias científicas disponibles, la vacunación frente a la gripe entre el personal sanitario pues de ella se derivan importantes beneficios para sí mismos, para sus pacientes y para el resto de la población.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson DR, Nichol KL, Lipczynski K. Barriers to Adult Immunization. *The American Journal of Medicine* 2008; 121(7, Supplement 2):S28-S35.
2. Ridda I, Lindley IR, Gao Z, McIntyre P, MacIntyre CR. Differences in attitudes, beliefs and knowledge of hospital health care

- workers and community doctors to vaccination of older people. *Vaccine* 2008; 26:5633-40.
3. Picazo JJ, González Romo F, Salleras i Sanmartí L, Bayas JM, Álvarez Pasquín MJ. Situación de la vacunación en adultos en España. *Gripe y Neumococo. Vacunas* 2012; In press.
  4. Stewart AM. Mandatory vaccination of health care workers. *N Engl J Med* 2009; 361:2015-7.
  5. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, McAulay K, Walker A, Murray GD, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355(9198):93-7.
  6. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, Elder AG, O'Donnell B, Knight PV, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997; 175:1-6.
  7. Clark NM, Lynch JP, 3rd. Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32:373-92.
  8. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007; 25:5086-96.
  9. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292:1333-40.
  10. Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, Cheng PY, Brammer L, Meltzer MI, et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respir Viruses* 2009; 3:37-49.
  11. Backer H. Counterpoint: in favor of mandatory influenza vaccine for all health care workers. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1144-7.
  12. ECDC. ECDC Comment on Revised estimates of deaths associated with seasonal influenza in the US. 2010 [Último acceso 6 de julio de 2012]; Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvice/Lists/ECDC%20Reviews/ECDC\\_DispForm.aspx?List=512ff74f-77d4-4ad8-b6d6-bf0f23083f30&ID=952&RootFolder=/en/activities/sciadvice/Lists/ECDC%20Reviews](http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvice/Lists/ECDC%20Reviews/ECDC_DispForm.aspx?List=512ff74f-77d4-4ad8-b6d6-bf0f23083f30&ID=952&RootFolder=/en/activities/sciadvice/Lists/ECDC%20Reviews).
  13. Informe Semanal de Vigilancia de la gripe. Semana 07/12. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica Instituto de Salud Carlos III 2012; 297:1-4.
  14. Lenglet AD, Hernando V, Rodrigo P, Larrauri A, Donado JD, de Mateo S. Impact of flu on hospital admissions during 4 flu seasons in Spain, 2000-2004. *BMC Public Health* 2007; 7:197.
  15. Simón Méndez L, López-Cuadrado T, López Perea N, Larrauri Cámara A, de Mateo Ontañón S. Exceso de mortalidad precoz relacionado con la gripe en España durante un periodo inter-pandémico. *Rev Esp Salud Pública* 2012; 86:153-63.
  16. Bradley SF. Prevention of influenza in long-term-care facilities. Long-Term-Care Committee of the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:629-37.
  17. Hayward AC, Harling R, Wetten S, Johnson AM, Munro S, Smedley J, et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333:1241.
  18. van der Vries E, Schutten M, Boucher CA. The potential for multi-drug-resistant influenza. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24:599-604.
  19. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng PY, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2012 Jun 26.
  20. Martin-Loeches I, Diaz E, Vidaur L, Torres A, Laborda C, Granada R, et al. Pandemic and post-pandemic influenza A (H1N1) infection in critically ill patients. *Crit Care* 2011; 15:R286.
  21. Rodriguez A, Diaz E, Martin-Loeches I, Sandiumenge A, Canadell L, Diaz JJ, et al. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1140-9.
  22. Morens DM, Rash VM. Lessons from a nursing home outbreak of influenza A. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16:275-80.
  23. MSSSI. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe para la temporada 2011-2012.; 2011 [Último acceso 6 de julio de 2012]; Disponible en: <http://www.msps.es/gabinete/notasPrensa.do?metodo=detalle&id=2214>.
  24. WHO. OMS. Prevención y control de las pandemias y las epidemias anuales de gripe. 56 Asamblea Mundial de la Salud. WHA56.19. 2003 [Último acceso 6 de julio de 2012]; Disponible en: [http://apps.who.int/gb/archive/pdf\\_files/WHA56/sa56r19.pdf](http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA56/sa56r19.pdf).
  25. Europea U. Consejo de la Unión Europea. Recomendación sobre la vacunación contra la gripe estacional (2009/1019/UE). Diario Oficial de la Unión Europea de 22 de diciembre de 2009. L348/71-72. 2009 [Último acceso 6 de julio de 2012]; Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:348:0071:0072:ES:PDF>.
  26. MSSSI. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Cobertura de vacunación antigripal en población >=65 años. Total Nacional, 1996-2011.; 2012 [Último acceso 6 de julio de 2012]; Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm#novoeno>.
  27. Blank PR, Schwenkglenks M, Szucs TD. Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons. *J Infect* 2009; 58:446-58.
  28. Ministerio de Sanidad SSEL. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Cobertura de vacunación antigripal en población >=65 años. Total Nacional, 1996-2011.; 2012 [Último acceso 6 de julio de 2012]; Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm#novoeno>.
  29. Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine* 2011; 29:9159-70.
  30. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58(RR-8):1-52.
  31. Sanchez-Paya J, Hernandez-Garcia I, Garcia-Roman V, Camargo-Angeles R, Barrenengoa-Sanudo J, Villanueva-Ruiz CO, et al. Influenza vaccination among healthcare personnel after pandemic influenza H1N1. *Vaccine* 2012; 30:911-5.

32. Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, López de Andrés A, Pérez N, de Miguel ÁG. Influenza vaccination coverages among children, adults, health care workers and immigrants in Spain: Related factors and trends, 2003–2006. *J Infect* 2008; 57:472–80.
33. Rodríguez-Rieiro C, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, de Andrés AL, Jiménez-García R. Vaccination against 2008/2009 and 2009/2010 seasonal influenza in Spain: Coverage among high risk subjects, HCWs, immigrants and time trends from the 2005/2006 campaign. *Vaccine* 2011; 29:6029–34.
34. Vírveda S, Restrepo MA, Arranz E, Magán-Tapia P, Fernández-Ruiz M, de la Cámara AG, et al. Seasonal and Pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccination coverage and attitudes among health-care workers in a Spanish University Hospital. *Vaccine* 2010; 28:4751–7.
35. Llopia A, García-Basteiro AL, Olive V, Costas L, Rios J, Quesada S, et al. New interventions to increase influenza vaccination rates in health care workers. *Am J Infect Control* 2010; 38:476–81.
36. Lam PP, Chambers LW, MacDougall DM, McCarthy AE. Seasonal influenza vaccination campaigns for health care personnel: systematic review. *CMAJ* 2010; 182:E542–8.
37. DHHS U. U.S. Department of Health and Human Services. Healthy People 2020. Flu Vaccination of Health Care Personnel; 2012 [Último acceso 6 de julio de 2012]; Disponible en: <http://www.healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020/objectives-list.aspx?topicId=23>.
38. Hopman CE, Riphagen-Dalhuisen J, Looijmans-van den Akker I, Frijstein G, Van der Geest-Blankert ADJ, Danhof-Pont MB, et al. Determination of factors required to increase uptake of influenza vaccination among hospital-based healthcare workers. *J Hosp Infect* 2011; 77:327–31.
39. Arda B, Durusoy R, Yamazhan T, Sipahi OR, Tasbakan M, Pullukcu H, et al. Did the pandemic have an impact on influenza vaccination attitude? A survey among health care workers. *BMC Infect Dis* 2011; 11:87.
40. Martinello RA, Jones L, Topal JE. Correlation between healthcare workers' knowledge of influenza vaccine and vaccine receipt. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:845–7.
41. Wicker S, Rabenau HF, Doerr HW, Allwinn R. Influenza vaccination compliance among health care workers in a German university hospital. *Infection* 2009; 37:197–202.
42. Norton SP, Scheifele DW, Bettinger JA, West RM. Influenza vaccination in paediatric nurses: Cross-sectional study of coverage, refusal, and factors in acceptance. *Vaccine* 2008; 26:2942–8.
43. Toh MP, Kannan P, Chen Y, Chng FL, Tang WE. Healthcare workers and H1N1 vaccination: does having a chronic disease make a difference? *Vaccine* 2012; 30:1064–70.
44. Picazo JJ, González Romo F. Guía Práctica de Vacunaciones. Madrid: Fundación para el Estudio de la Infección; 2011.370 págs.
45. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA. [Último acceso 6 de julio de 2012]; Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
46. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3):CD001269.
47. Baxter R, Ray GT, Fireman BH. Effect of influenza vaccination on hospitalizations in persons aged 50 years and older. *Vaccine* 2010; 28:7267–72.
48. Herrera GA, Iwane MK, Cortese M, Brown C, Gershman K, Shupe A, et al. Influenza vaccine effectiveness among 50–64-year-old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza virus strains: Colorado, United States, 2003–2004. *Vaccine* 2007; 25:154–60.
49. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(2):CD004876.
50. Castilla J, Martínez-Artola V, Salcedo E, Martínez-Baz I, Cenoz MG, Guevara M, et al. Vaccine effectiveness in preventing influenza hospitalizations in Navarre, Spain, 2010–2011: cohort and case-control study. *Vaccine* 2012; 30:195–200.
51. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(RR-8):1–62.
52. Ohmit SE, Gross J, Victor JC, Monto AS. Reduced reaction frequencies with repeated inactivated or live-attenuated influenza vaccination. *Vaccine* 2009; 27:1050–4.
53. Jackson LA, Gaglani MJ, Keyserling HL, Balsler J, Bouveret N, Fries L, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine in healthy adults: a randomized, placebo-controlled trial over two influenza seasons. *BMC Infect Dis* 2010; 10:71.
54. Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzic A, Ball R, Walton K, Haber P. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine* 2009; 27:2114–20.
55. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, Iskander J, Shadomy SV, Weintraub E, et al. Guillain-Barre syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004; 292:2478–81.
56. Baxter R, Lewis N, Bakshi N, Vellozzi C, Klein NP. Recurrent Guillain-Barre syndrome following vaccination. *Clin Infect Dis* 2012; 54:800–4.
57. Institute of Medicine of the National Academies. Influenza vaccine. Adverse effects of vaccines Evidence and causality. Washington, DC: The National Academies Press; 2012. p. 293–420.
58. European Medicines Agency. Fluenz, influenza vaccine (intranasal, live attenuated). [Último acceso 6 de julio de 2012]; Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001101/human\\_med\\_001405.jsp&tmid=WCOb01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001101/human_med_001405.jsp&tmid=WCOb01ac058001d124).
59. OMS. Informe sobre la salud en el mundo. 2006 [Último acceso 6 de julio de 2012]; Disponible en: <http://www.who.int/whr/2006/es/index.html>.
60. Hakim H, Gaur AH, McCullers JA. Motivating factors for high rates of influenza vaccination among healthcare workers. *Vaccine* 2011; 29:5963–9.
61. Apisarnthanarak A, Puthavathana P, Kitphati R, Auewarakul P, Mundy LM. Outbreaks of influenza A among nonvaccinated healthcare workers: implications for resource-limited settings. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:777–80.
62. Wise ME, De Perio M, Halpin J, Jhung M, Magill S, Black SR, et al. Transmission of pandemic (H1N1) 2009 influenza to health-

- care personnel in the United States. *Clin Infect Dis* 2011; 52 Suppl 1:S198-204.
63. Hansen S, Stamm-Balderjahn S, Zuschneid I, Behnke M, Ruden H, Vonberg RP, et al. Closure of medical departments during nosocomial outbreaks: data from a systematic analysis of the literature. *J Hosp Infect* 2007; 65:348-53.
64. Poland GA, Tosh P, Jacobson RM. Requiring influenza vaccination for health care workers: seven truths we must accept. *Vaccine* 2005; 23:2251-5.
65. Santos CD, Bristow RB, Vorenkamp JV. Which health care workers were most affected during the spring 2009 H1N1 pandemic? *Disaster Med Public Health Prep* 2010; 4:47-54.
66. Burls A, Jordan R, Barton P, Olowokure B, Wake B, Albon E, et al. Vaccinating healthcare workers against influenza to protect the vulnerable--is it a good use of healthcare resources? A systematic review of the evidence and an economic evaluation. *Vaccine* 2006; 24:4212-21.
67. Saxen H, Virtanen M. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:779-83.
68. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18:957-1030.
69. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA* 1999; 281:908-13.
70. Salgado CD, Giannetta ET, Hayden FG, Farr BM. Preventing nosocomial influenza by improving the vaccine acceptance rate of clinicians. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:923-8.
71. Chan SS. Does vaccinating ED health care workers against influenza reduce sickness absenteeism? *Am J Emerg Med* 2007; 25:808-11.
72. Kheok SW, Chong CY, McCarthy G, Lim WY, Goh KT, Razak L, et al. The efficacy of influenza vaccination in healthcare workers in a tropical setting: a prospective investigator blinded observational study. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37:465-9.
73. Weingarten S, Staniloff H, Ault M, Miles P, Bamberger M, Meyer RD. Do hospital employees benefit from the influenza vaccine? A placebo-controlled clinical trial. *J Gen Intern Med* 1988; 3:32-7.
74. McLennan S, Wicker S. Reflections on the influenza vaccination of healthcare workers. *Vaccine* 2010; 28:8061-4.
75. Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1094-101.
76. Maltezou HC, Drancourt M. Nosocomial influenza in children. *J Hosp Infect*. 2003 Oct;55(2):83-91.
77. Meara MO, Brien AO, Feely E, Conlon M. Influenza A outbreak in a community hospital. *Ir Med J* 2006; 99:175-7.
78. Berg HF, Van Gendt J, Rimmelzwaan GF, Peeters MF, Van Keulen P. Nosocomial influenza infection among post-influenza-vaccinated patients with severe pulmonary diseases. *J Infect* 2003; 46:129-32.
79. Horcajada JP, Pumarola T, Martinez JA, Tapias G, Bayas JM, de la Prada M, et al. A nosocomial outbreak of influenza during a period without influenza epidemic activity. *Eur Respir J* 2003; 21:303-7.
80. Cunney RJ, Bialachowski A, Thornley D, Smail FM, Pennie RA. An outbreak of influenza A in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:449-54.
81. Maltezou HC. Nosocomial influenza: new concepts and practice. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21:337-43.
82. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005; 366:1165-74.
83. Jefferson T, Di Pietrantonj C. Inactivated influenza vaccines in the elderly--are you sure? *Lancet* 2007; 370:1199-200.
84. 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.
85. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, Rudin M, Rivetti A, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(3):CD004876.
86. van den Dool C, Bonten MJ, Hak E, Heijne JC, Wallinga J. The effects of influenza vaccination of health care workers in nursing homes: insights from a mathematical model. *PLoS Med* 2008; 5:e200.
87. van den Dool C, Bonten MJ, Hak E, Wallinga J. Modeling the effects of influenza vaccination of health care workers in hospital departments. *Vaccine* 2009; 27:6261-7.
88. Lemaitre M, Meret T, Rothan-Tondeur M, Belmin J, Lejonc JL, Luquel L, et al. Effect of influenza vaccination of nursing home staff on mortality of residents: a cluster-randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:1580-6.
89. Thomas RE, Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(3):CD005187.
90. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(2):CD005187.
91. Smith NM, Shay DK. Influenza vaccination for elderly people and their care workers. *Lancet* 2006; 368:1752-3.
92. Benet T, Regis C, Voirin N, Robert O, Lina B, Cronenberger S, et al. Influenza vaccination of healthcare workers in acute-care hospitals: a case-control study of its effect on hospital-acquired influenza among patients. *BMC Infect Dis* 2012; 12:30.
93. Voirin N, Barret B, Metzger MH, Vanhems P. Hospital-acquired influenza: a synthesis using the Outbreak Reports and Intervention Studies of Nosocomial Infection (ORION) statement. *J Hosp Infect* 2009; 71:1-14.
94. LaVela SL, Smith B, Weaver FM, Legro MW, Goldstein B, Nichol K. Attitudes and practices regarding influenza vaccination among healthcare workers providing services to individuals with spinal cord injuries and disorders. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:933-40.
95. Szilagyi PG, Shone LP, Barth R, Kouides RW, Long C, Humiston SG, et al. Physician practices and attitudes regarding adult immunizations. *Prev Med* 2005; 40:152-61.
96. Roehr B. Media induced anti-vaccination sentiment can even affect health workers, vaccine researcher says. *BMJ* 2012; 344:e1563.
97. Rachiotis G, Mouchtouri VA, Kremastinou J, Gourgoulis K, Hadjichristodoulou C. Low acceptance of vaccination against the 2009 pandemic influenza A(H1N1) among healthcare workers in Greece. *Euro Surveill* 2010; 15(6).