

ORIGINAL BREVE**FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS Y FACTORES ASOCIADOS
TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA DE LA GRIPE EN PERSONAL
SANITARIO DURANTE LA TEMPORADA 2009-2010**

José Sánchez-Payá (1), Ignacio Hernández-García (2), Julio Barrenengoa-Sañudo (1), Robert Camargo-Angeles (1), Angela Rincon (1) y Santiago Romero-Candeira (3)

(1) Servicio de Medicina Preventiva. Hospital General Universitario de Alicante.

(2) Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario de Salamanca.

(3) Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Alicante.

RESUMEN

Fundamentos: El temor a las reacciones adversas (RA) constituye un motivo frecuente por el que los trabajadores sanitarios (TS) deciden no vacunarse de la gripe. Con los objetivos de conocer la frecuencia de RA y los factores asociados con las mismas tras la administración de las vacunas antigripales en la temporada 2009-2010 en TS se realizó esta investigación.

Métodos: Estudio de cohortes que incluyó a los 969 trabajadores vacunados frente a la gripe estacional y a los 693 trabajadores vacunados frente al nuevo virus influenza en la temporada 2009-2010 en un hospital de tercer nivel.

Resultados: Para detectar RA se telefonó a las personas vacunadas una semana después de la vacunación. La frecuencia de RA osciló entre el 24,5% de los TS que recibieron exclusivamente la vacuna de la gripe estacional y el 82,6% de los que recibieron la vacuna frente al nuevo virus influenza (H1N1) 2009. Las RA más frecuentes fueron dolor y malestar general. Ninguna RA fue considerada grave. La edad y el hecho de que la vacuna contuviera adyuvante se asociaron con la aparición de RA tras la administración de la vacuna frente al nuevo virus influenza (H1N1) 2009.

Conclusiones: Las vacunas de la gripe estacional y del nuevo virus influenza (H1N1) 2009 son seguras. La frecuencia de RA relacionadas con esta última vacuna fue alta, especialmente si contenía adyuvante.

Palabras clave: Vacunas Antigripales. Personal Sanitario. Efectos Adversos.

ABSTRACT**Frequency and Factors Associated
with Adverse Reactions following
the Administration of Influenza Vaccine
in Personal Health during
the 2009-2010 Season**

Background: Fear of adverse effects (AE) represents a frequent reason among healthcare workers (HCW) for not deciding to receive influenza vaccine. This investigation is carried out with the objectives of knowing the frequency of AE and the factors associated with them after the administration of influenza vaccines in the 2009-2010 season in HCW.

Methods: Cohort study that included the 969 HCW vaccinated against seasonal influenza and the 693 HCW vaccinated against new influenza A (H1N1) virus during the 2009-2010 season in a tertiary hospital. To detect adverse effects, HCW was telephoned one week after vaccination.

Results: Frequency of AE ranged between 24.5% of HCW who received only seasonal influenza vaccine and 82.6% of those who received vaccine against new influenza A (H1N1) virus. The most frequent AE were pain and general discomfort. None of the adverse effects was considered serious. Age and presence of an adjuvant in the vaccine were associated with appearance of AE after administration of vaccine against new influenza A (H1N1) virus.

Conclusions: Vaccines against seasonal influenza and new influenza A (H1N1) are safe; frequency of AE related to this one was high, especially if it contained an adjuvant. Since none of the AE detected was serious, HCW can not justify his rejection of vaccination because of suffering the above-mentioned AE.

Key words: Influenza Vaccines; Health Personnel; Adverse Effects.

Correspondencia:

José Sánchez Payá.

Unidad de Epidemiología.

Servicio de Medicina Preventiva.

Hospital General Universitario de Alicante.

Avda. Pintor Baeza, 12.

03010-Alicante.

sanchez_jos@gva.es

Conflictos de intereses: Ninguno

INTRODUCCIÓN

La vacunación de los trabajadores sanitarios (TS) constituye un elemento esencial en los programas de prevención de infecciones asociadas a los cuidados de salud, al ser una de las medidas más efectivas con las que disminuir la aparición de brotes nosocomiales¹. Además, en particular, vacunar a los TS frente a la gripe se asocia con una reducción de la mortalidad de los pacientes ancianos a los que atienden². Pese a ello, las coberturas vacunales alcanzadas oscilan entre un 5,8 y un 59%³⁻⁵. Esta baja frecuencia de vacunación cobra especial importancia cuando se tiene en cuenta el hecho de que casi la quinta parte de los pacientes hospitalizados con gripe adquieren la misma en el hospital⁶.

Entre las causas de la escasa adherencia del TS a la vacuna antigripal se encuentra una confianza excesiva en la respuesta inmunitaria, dudas sobre la eficacia de la vacuna, falta de tiempo para vacunarse o el temor a las reacciones adversas (RA)^{3,4,7}.

En el año 2009, con la aparición del nuevo virus influenza (H1N1) 2009, la campaña de vacunación antigripal desarrollada en nuestro país incluyó la utilización de dos vacunas, una frente a los virus de la gripe estacional clásicos y otra frente al nuevo virus influenza (H1N1) 2009, de acuerdo con las recomendaciones realizadas por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁸, el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)⁹ y el Ministerio de Sanidad y Política Social¹⁰.

En Europa el nuevo virus influenza (H1N1) 2009 desplazó a los dos virus influenza A de la gripe estacional hasta ahora circulantes (H1N1 de 1977 y H3N2), y se desconoce la duración que tendrá esta situación, siendo posible que se haya establecido como permanente a partir de ahora¹¹. La frecuencia de RA asociadas a la vacuna frente al nuevo virus influenza A (H1N1) así como los factores asociados con las mismas sólo

han sido estudiadas en ensayos clínicos realizados en condiciones ideales en personas sanas¹²⁻¹⁷ o en el contexto de la práctica clínica real en determinados pacientes¹⁸.

El objetivo de este trabajo es conocer la frecuencia de reacciones adversas y los factores asociados con las mismas en trabajadores sanitarios tras la administración de las vacunas antigripales en la temporada 2009-2010.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohortes en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), que es un hospital de tercer nivel y posee una plantilla de aproximadamente 3.150 trabajadores. La muestra la formó todo el personal sanitario que se vacunó de la gripe en el Servicio de Medicina Preventiva (SMP) del HGUA durante la campaña de vacunación 2009-2010. Esta campaña se dividió en dos fases; en la primera, desarrollada entre el 1 de octubre y el 13 de noviembre de 2009, se administró la vacuna de la gripe estacional 2009-2010; en la segunda, realizada entre el 16 de noviembre y el 30 de diciembre de 2009, se administró la vacuna frente al nuevo virus influenza en trabajadores sanitarios. Cada programa de vacunación estuvo precedido por una campaña promocional específica, mediante carteles y notas informativas a los distintos servicios, de modo que todos los trabajadores del hospital fueron invitados a vacunarse. La campaña de vacunación fue mixta: activa, con desplazamiento de los vacunadores a los puestos de trabajo de los profesionales de Urgencias, Neonatología y Centro de Especialidades, y pasiva para el resto de unidades.

Para la gripe estacional se utilizó una sola vacuna que no contenía adyuvante, y para la campaña de la gripe pandémica se utilizaron tres vacunas: una con el adyuvante M59C.1, otra con el adyuvante AS03 y otra sin adyuvante que fue utilizada únicamente en las

profesionales embarazadas. Las vacunas se almacenaron siguiendo las recomendaciones del fabricante y todas se inyectaron en el deltoides vía intramuscular utilizando una dosis de 0,5 ml. Dicha función fue realizada por enfermeras del SMP con amplia experiencia en vacunación de pacientes.

En el momento de la vacunación se recogió información sobre las características del trabajador (edad, sexo y estamento), utilizando un cuestionario elaborado a tal efecto. Además, para la vacuna frente al nuevo virus influenza (H1N1) 2009 se recogió información sobre si el tipo de vacuna administrada tenía o no adyuvante.

Para detectar las RA una misma enfermera localizó telefónicamente a cada trabajador una semana después de la administración de la vacuna y preguntó por posibles RA aparecidas durante los tres días posteriores a la vacunación (siempre se preguntaba por la aparición de dolor local, malestar general, mialgias, fiebre u otras RA que eran descritas por el trabajador y anotadas como res-

puesta abierta). Se hicieron hasta cinco intentos por localizar a cada trabajador.

Se realizó un estudio descriptivo de todas las variables. Se analizó la existencia de diferencias en cuanto a las características del trabajador, frecuencia y tipo de RA, según si el TS hubiera recibido la vacuna frente a la gripe estacional 2009-2010, frente al nuevo virus influenza (H1N1) 2009 o hubiera recibido ambas vacunas. Para determinar los factores asociados con la aparición de RA relacionadas con la administración de la vacuna frente al nuevo virus influenza (H1N1) 2009 se realizó un análisis univariante, donde se consideró como variable dependiente la aparición o no de RA y como variables independientes a cada una de las características de los trabajadores, el tipo de vacuna (con o sin adyuvante) y el haber recibido la vacuna de la gripe estacional 2009-2010. Para estudiar la existencia de asociación se utilizó la prueba de la χ^2 y el test exacto de Fisher y para cuantificar la magnitud de la asociación se calculó la Odds Ratio con sus intervalos de

Tabla 1

Características de los profesionales sanitarios vacunados frente a la Gripe en la Temporada 2009-2010

	Estacional	Estacional y nuevo influenza A (H1N1)	Nuevo influenza A (H1N1)	p
Número vacunados	622	347	346	
Edad				
< 45	35,4% (220)	34,6% (120)	49,7% (172)	<0,001
> 45	64,6% (402)	65,4% (227)	50,3% (174)	
Sexo				
Hombre	27,3% (170)	41,2% (143)	35,0% (121)	<0,001
Mujer	72,7% (452)	58,8% (204)	65,0% (225)	
Estamento				
Facultativo	21,2% (132)	39,2% (136)	33,5% (116)	<0,001
Enfermería/fisioterapeuta	31,5% (196)	33,4% (116)	29,8% (103)	
Auxiliar/técnicos	19,8% (123)	11,5% (40)	15,6% (54)	
Otros*	27,5% (171)	15,9% (55)	21,1% (73)	

* Otros: personal de mantenimiento, personal administrativo, limpieza, etc.

confianza al 95%. Posteriormente se realizó un análisis de regresión logística múltiple con las variables en las que se observó asociación significativa en el análisis univariante. El nivel de significación estadística utilizado fue de $p < 0,05$ y el programa de análisis estadístico empleado fue el SPSS 15.0.

RESULTADOS

La cobertura vacunal frente a la gripe estacional 2009-2010 fue del 30,8% (969/3150) y frente al nuevo virus influenza (H1N1) 2009 del 22% (693/3150).

En la tabla 1 se muestra la distribución porcentual de las distintas vacunas según la edad, el sexo y el estamento al que pertenecían los TS vacunados. En ella se observan diferencias significativas, estando las personas vacunadas incluidas principalmente en el grupo de edad ≥ 45 años, de sexo mujer y

pertenecientes al estamento facultativo y de enfermería/fisioterapeuta.

La frecuencia de RA osciló entre el 24,5% de los TS que habían recibido únicamente la vacuna de la gripe estacional y el 82,6% de los TS que habían recibido exclusivamente la vacuna frente al nuevo virus influenza A (H1N1). Las RA más frecuentes fueron dolor y malestar general. Ninguna persona sufrió una reacción alérgica inmediata tras ser vacunada. Ninguna RA fue considerada grave (tabla 2).

La variable edad (< 45 años) y el hecho de que la vacuna contuviera adyuvante se asociaron con la aparición de RA tras la administración de la vacuna frente al nuevo virus influenza (H1N1) 2009. El resto de variables, tales como sexo, estamento profesional del TS, o el haber recibido la vacuna de la gripe estacional 2009-2010 no se asociaron con la aparición de RA (tabla 3).

Tabla 2

Frecuencia de Reacciones adversas (RA) según el tipo de vacuna administrada en la temporada 2009-2010

	Estacional ¹	Estacional + nuevo A (H1N1) ²	Nuevo A (H1N1) + Estacional ³	Nuevo A (H1N1) ⁴	P
Trabajadores evaluados	76,2% (474/622)	78,4% (272/347)	80,4% (279/347)	76,6% (265/346)	N.S
Trabajadores con RA	24,5% (116/474)	26,8% (73/272)	78,5% (219/279)	82,6% (219/265)	<0,001
Tipos de RA					
Dolor	15,2% (72)	16,9% (46)	72,4% (202)	77,0% (204)	<0,001
Malestar	4,6% (22)	4,8% (13)	22,9% (64)	20,0% (53)	<0,001
Mialgias	1,5% (7)	2,9% (8)	15,8% (44)	14,3% (38)	<0,001
Fiebre	0,6% (3)	1,1% (3)	5,4% (15)	6,4% (17)	<0,001
Otras RA5	7,2% (34)	5,1% (14)	15,8% (44)	17,4% (46)	<0,001
Número de RA					
Una	86,2% (100)	89,0% (65)	59,4% (130)	58,0% (127)	<0,001
Dos	11,2% (13)	6,8% (5)	20,5% (45)	26,5% (58)	
Tres o más	2,6% (3)	4,1% (3)	20,1% (44)	15,5% (34)	

1. Profesionales en los que se administró únicamente la vacuna de la Gripe estacional.
2. Profesionales en los que se administró la vacuna de la Gripe estacional y que posteriormente recibieron la vacuna frente al nuevo virus influenza A (H1N1).
3. Profesionales en los que se administró la vacuna frente al nuevo virus influenza A (H1N1) y que previamente habían recibido la vacuna de la Gripe estacional.
4. Profesionales en los que se administró únicamente la vacuna frente al nuevo virus influenza A (H1N1).
5. Otras RA: enrojecimiento local, escalofríos, induración local, sudoración, etc.

Tabla 3

Estudio de asociación entre las características del personal sanitario y de la vacuna y la aparición de reacciones adversas tras la administración de la vacuna frente al nuevo virus influenza A (H1N1)

	Frecuencia de RA	ORc (IC 95%)	p	ORa (IC 95%)	p
Edad					
< 45	87,1% (209/240)	2,2 (1,4-3,5)			
> 45	75,3% (229/304)	1	<0,001	2,2 (1,4-3,5) 1	<0,001
Sexo					
Hombre	78,6% (158/201)	0,8 (0,5-1,1)	N.S.	—	—
Mujer	81,6% (280/343)	1			
Estamento					
Facultativo	83,2% (164/197)	1,6 (0,9-3,0)	N.S.	—	—
Enfermería/fisioterapeuta	81,7% (143/175)	1,5 (0,8-2,7)	N.S.		
Auxiliar/técnicos	77,3% (58/75)	1,1 (0,6-2,3)	N.S.		
Otros	75,3% (73/97)	1			
Tipo de vacuna					
Con adyuvante	81,2% (437/538)	21,6 (2,5-187,2)	<0,01	21,8 (2,5-193,7)	<0,01
Sin adyuvante	16,7% (1/6)	1		1	
Vacunas recibidas					
Estacional+AnH1N1	78,5% (219/279)	0,7 (0,5-1,2)	N.S.	—	—
AnH1N1	82,6% (219/265)	1			

ORc (IC 95%): Odds Ratio crudo e Intervalo de Confianza al 95%. ORa: Odds Ratio ajustado.

DISCUSIÓN

Este trabajo es hasta la fecha el único estudio realizado en nuestro país sobre RA de la vacuna frente al nuevo virus influenza (H1N1) 2009 y factores asociados con las mismas en TS. Todas las RA registradas fueron leves, hecho que avala la seguridad de la vacuna.

La cobertura vacunal alcanzada frente a la gripe estacional 2009-2010 se encuentra en una posición intermedia con respecto a la conseguida en las dos últimas temporadas en nuestro hospital (32,8% y 26,8%)¹⁹, la cual a su vez se halla muy por debajo de la conseguida en esta última temporada en Estados Unidos (EEUU), donde la cobertura en TS de hospitales llegó al 71,7%, frecuencia que nunca antes se había alcanzado en dicho país²⁰. Del mismo modo, en EEUU la cobertura vacunal frente al nuevo virus influenza (H1N1) 2009 en TS de hospitales ha sido

mucho mayor que la obtenida en nuestro centro (50,6%)²⁰. Entre los factores que pueden explicar estas importantes diferencias se encuentra la duración de las correspondientes campañas vacunales; así, en España, la campaña frente a la gripe estacional 2009-2010 duro aproximadamente un mes y medio, y frente al nuevo virus influenza (H1N1) 2009 la campaña comenzó el 16 de noviembre y su duración varió según CCAA, mientras que en EEUU las campañas frente a gripe estacional y frente al nuevo virus influenza (H1N1) 2009 comenzaron, respectivamente, en agosto de 2009 y octubre de 2009, y se mantuvieron hasta enero de 2010.

Estas diferencias muestran la utilidad de vacunar durante toda la temporada de gripe para conseguir buenas coberturas vacunales²¹. Otro factor, que puede explicar las diferencias con respecto a las coberturas alcanzadas en EEUU, es el hecho de que en

dicho país existan organizaciones sanitarias, tales como BJC HealthCare, donde se obliga a sus trabajadores a vacunarse; así, dicha organización, en su afán por proporcionar una asistencia de calidad y segura para el paciente, ha implementado una política de vacunación obligatoria frente a la gripe para todos sus TS que les ha llevado a conseguir una cobertura vacunal del 98,4% (25.561/25.980)²². De este modo, la baja cobertura descrita en nuestro trabajo puede servir para justificar la necesidad de que se empiece a plantear en nuestro medio un debate sobre la obligatoriedad de vacunar de la gripe a los TS.

Por lo que respecta a la frecuencia de RA detectadas para la gripe estacional, ésta fue menor que la reflejada en otras series^{19,23-26} (la cual osciló entre un 28%¹⁹ y un 90%²⁵). No obstante, dado que por cuestiones éticas esta clase de estudios no poseen grupo placebo, no se puede distinguir entre los síntomas inducidos por la vacuna, los debidos a una enfermedad intercurrente o los derivados de una autoobservación somática excesiva. En cualquier caso, ninguna RA fue considerada grave, por lo que se puede afirmar que los datos obtenidos avalan la seguridad de la vacuna de la gripe estacional.

Sin duda, lo más llamativo de los resultados observados ha sido la alta frecuencia de RA relacionadas con la vacuna frente al nuevo virus influenza (H1N1) 2009, que ha sido tres veces mayor que la obtenida para la vacuna de la gripe estacional 2009-2010. Esta diferencia también ha sido detectada por los CDC mediante el U.S. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)²⁷. En cualquier caso, la frecuencia de RA asociadas a la vacuna frente al nuevo virus influenza (H1N1) 2009 se encuentra en una posición intermedia con respecto a lo descrito en los ensayos clínicos que han testado los distintos tipos de vacunas frente al nuevo virus¹²⁻¹⁷ y cuya frecuencia oscila entre un 16,2%¹³ y un 88,9%¹⁵. La variabilidad existente en los resultados de los ensa-

ayos clínicos puede explicarse por la distinta composición de las vacunas estudiadas, principalmente en lo que se refiere a la utilización de vacunas con adyuvante^{12,13,15,16} o sin él^{14,17}, y a la composición del mismo (MF59¹², hidróxido de aluminio¹³, AS03¹⁵ y aluminio¹⁶), ya que se ha descrito cómo las vacunas sin adyuvantes presentan menos RA que las adyuvadas^{12,15,16}. El hecho de que en nuestro trabajo hayamos observado asociación entre la administración de vacuna con o sin adyuvante y la aparición de RA corrobora esta explicación.

Por lo dicho anteriormente, con el fin de llevar a cabo comparaciones lo más válidas posibles, se consideró conveniente realizar comparaciones solamente con los resultados de los ensayos que testaron las vacunas lo más parecidas a las empleadas en nuestra campaña vacunal. De este modo, se observó cómo nuestros resultados se asemejan a los obtenidos en los correspondientes ensayos^{12,15}; así, en tales ensayos al menos el 73% de los vacunados sufrieron alguna RA^{12,15}, siendo el dolor en la zona de inoculación, tal y como sucedió en nuestro trabajo, la RA más frecuente al aparecer hasta en el 88,9% de los vacunados¹⁵. Además, al igual que en tales estudios^{12,15}, en nuestro trabajo no hubo ninguna RA grave, lo cual avala la seguridad de la vacuna frente al nuevo virus influenza (H1N1) 2009.

En cualquier caso, realizar comparaciones con los resultados de los ensayos presenta una validez limitada dado las características de los mismos, pues éstos se han desarrollado en una condiciones ideales que no se corresponden con las de la práctica clínica real. Así, en tales ensayos clínicos la muestra de estudio estuvo formada exclusivamente por individuos sanos^{12,15}, no se incluyeron a embarazadas^{12,15} y se restringieron a unos grupos de edad determinados (18-50¹² o 18-60¹⁵ años). Por ello, nuestro trabajo se considera especialmente relevante, ya que proporciona información sobre la seguridad de la vacuna en condiciones habituales de uso (al

incluir a TS sanos y no sanos, que pertenecían a un grupo de edad más amplio (18-70 años) y en el que las mujeres embarazadas fueron vacunadas, hecho que hasta ahora ha sido escasamente evaluado en pequeñas series de pacientes, donde se ha registrado una frecuencia de RA del 64,5% (20/31)¹⁸ o en pequeñas series de TS, donde las RA locales aparecieron en el 52,6% (50/95)²⁸.

Por su parte, otra variable que se asoció con la aparición de RA relacionadas con la vacuna frente al nuevo virus influenza (H1N1) 2009 fue la edad, asociación que también ha sido descrita en el ensayo de Zhu et al¹⁶, donde a menor edad mayor frecuencia de RA se registraron.

Las principales limitaciones que puede presentar nuestro trabajo derivan principalmente del posible sesgo de clasificación producido por utilizar la entrevista telefónica para obtener la información relacionada con RA y del posible sesgo de selección producido por la no respuesta de algunos TS. La primera limitación es común a la presentada en otros trabajos^{18,19,24} y dado que se pretendía identificar las RA expresadas con las propias palabras del trabajador, la entrevista telefónica constituye un modo muy práctico y poco costoso de obtener tal información¹⁹. En cuanto al sesgo de selección, éste se ha intentado controlar realizando hasta cinco intentos por localizar a cada trabajador, lo cual ha hecho que se consiguiera evaluar al 78,5% de los TS vacunados (544/693); este número representa la mayor tasa de respuesta obtenida entre los pocos estudios que abordan el tema de RA asociadas a la vacuna frente al nuevo virus influenza (H1N1) 2009 en TS²⁸ y constituye la mayor serie de RA asociadas a dicha vacuna estudiada en TS hasta el momento. Finalmente, otra posible limitación, también común a otros trabajos de este tipo¹⁹, es la derivada de haber estudiado solamente las RA precoces, que fueron las que aparecieron durante los tres primeros días tras la administración de la vacuna.

A corto plazo se plantea incluir estos resultados en la próxima campaña de promoción de vacunación antigripal en TS, con el fin último de mejorar la cobertura vacunal. En dicha campaña, tal como indican los CDC, también se destacarán los beneficios de la vacunación y las potenciales consecuencias de la gripe en pacientes, trabajadores y familiares.

Las vacunas de la gripe estacional y del nuevo virus influenza (H1N1) 2009 son seguras; la frecuencia de RA relacionadas con esta última vacuna fue alta, sobre todo si la vacuna utilizada contenía adyuvante. En cualquier caso, dado que ninguna de las RA detectadas ha sido grave, el personal sanitario no puede justificar su rechazo a la vacunación por temor a sufrir dichas reacciones.

AGRADECIMIENTOS

A Lidia Cartagena Llopis, enfermera del Servicio de Medicina Preventiva, por su colaboración en la realización del trabajo de campo y en la mecanización de los datos. Al Dr. Santiago Romero Candeira, nuestro mas profundo agradecimiento y reconocimiento por su apoyo personal y profesional a lo largo de estos últimos 20 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stewart AM. Mandatory vaccination of health care workers. *N Engl J Med.* 2009;361:2015-7.
2. 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;355:93-7.
3. Maltezou HC, Maragos A, Katerelos P, Paisi A, Karageorgou K, Papadimitriou T, et al. Influenza vaccination acceptance among health-care workers: a nationwide survey. *Vaccine* 2008;26:1408-10.
4. Galicia-García MD, González-Torga A, García-González C, Fuster-Pérez M, Garrigós-Gordo I, López-Fresneña N, et al. Vacunación de gripe en

- trabajadores sanitarios. Por qué se vacunan y por qué no se vacunan. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:413-7.
5. Gazmararian JA, Coleman M, Prill M, Hinman AR, Ribner BS, Washington ML, et al. Influenza vaccination of health care workers: policies and practices of hospitals in a community setting. *Am J Infect Control*. 2007;35:441-7.
 6. Lindley MC, Yonek J, Ahmed F, et al. Measurement of influenza vaccination coverage among healthcare personnel in US hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:1150-7.
 7. Pearson ML, Bridges CB, Harper SA; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Influenza vaccination of health-care personnel: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55:1-16.
 8. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58:1-8.
 9. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Interim Guidance. Use of specific pandemic influenza vaccines during the H1N1 2009 pandemic. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2009.
 10. Información general Gripe A. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social [consultado 8/12/2009]. Disponible en: <http://www.informaciongripe.es>.
 11. Hernández-García I, García-Iglesias MA, López-García E, Sáenz-González MC. Características epidemiológicas de los pacientes hospitalizados por gripe causada por virus influenza A(H1N1) 2009 [en prensa].
 12. Clark TW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, Groth N, et al. Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med*. 2009;361:2424-35.
 13. Liang XF, Wang HQ, Wang JZ, Fang HH, Wu J, Zhu FC, et al. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375:56-66.
 14. Plennevaux E, Sheldon E, Blatter M, Reeves-Hoché MK, Denis M. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomised controlled phase 2 trials. *Lancet*. 2010;375:41-8.
 15. Roman F, Vaman T, Gerlach B, Markendorf A, Gillard P, Devaster JM. Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without AS03A-adjuvant: preliminary report of an observer-blind, randomised trial. *Vaccine*. 2010;28:1740-5.
 16. Zhu FC, Wang H, Fang HH, Yang JG, Lin XJ, Liang XF, et al. A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. *N Engl J Med*. 2009; 361:2414-23.
 17. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleson C, Bennet J, et al. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med*. 2009;361:2405-13.
 18. Hernández-García I, Haro-Pérez AM, González-Celador R, Sáenz-González MD. Efectos adversos de la vacuna frente al nuevo virus influenza A (H1N1) en pacientes [en prensa].
 19. Hernández-García I, Sánchez-Payá J, Camargo R, Barrenengoa J, Martínez H, González-Torga A. Frecuencia de reacciones adversas de la vacuna antigripal en personal sanitario de un hospital universitario en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(7):435-8.
 20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim results: influenza A (H1N1) 2009 monovalent and seasonal influenza vaccination coverage among health-care personnel - United States, August 2009-January 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:357-62.
 21. Poland GA, Johnson DR. Increasing influenza vaccination rates: the need to vaccinate throughout the entire influenza season. *Am J Med*. 2008;121:S3-10.
 22. Babcock HM, Gemeinhart N, Jones M, Dunagan WC, Woeltje KF. Mandatory influenza vaccination of health care workers: translating policy to practice. *Clin Infect Dis*. 2010;50:459-64.
 23. Kara A, Devrim I, Celik T, Akca T, Tezer H, Simsek OP, et al. Influenza vaccine adverse event and effect on acceptability in pediatric residents. *Jpn J Infect Dis* 2007;60:387-8.
 24. Lopes MH, Mascheretti M, Franco MM, Vasconcelos R, Gutierrez EB. Occurrence of early adverse

- events after vaccination against influenza at a Brazilian reference center. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63:21-6.
25. Scheifele DW, Bjornson G, Johnston J. Evaluation of adverse events after influenza vaccination in hospital personnel. *CMAJ*. 1990;142:127-30.
 26. Lee CS, Lee KH, Jung MH, Lee HB. Rate of influenza vaccination and its adverse reactions seen in health care personnel in a single tertiary hospital in Korea. *Jpn J Infect Dis*. 2008; 61:457-60.
 27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Safety of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines - United States, October 1-November 24, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:1351-6.
 28. Dinh A, Lawrence C, Salomon J, Descatha A. Expected and unexpected adverse effects H1N1 vaccination for health care workers in a university hospital. *Vaccine*. 2010;28:2063.

