

# ¿Qué hemos aprendido de las pandemias de gripe?

JOSÉ RAMÓN DE JUANES PARDO  
MARÍA PILAR ARRAZOLA MARTÍNEZ  
AURELIA GARCÍA DE CODES ILARIO

Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid  
Universidad Complutense de Madrid

[jjuanes.hdoc@salud.madrid.org](mailto:jjuanes.hdoc@salud.madrid.org)

## RESUMEN

La gripe esta causada por virus de la familia *orthomyxovirus*, que pueden presentarse en forma de epidemia o pandemia, con altas tasas de morbi-mortalidad. La mejor forma de prevenir la gripe es la utilización de vacunas seguras y bien toleradas.

Es muy probable que se produzcan nuevas pandemias de gripe, por lo que es importante plantearse qué debe mejorarse respecto a experiencias pandémicas anteriores. Sería suficiente potenciar las recomendaciones de la OMS en relación con la vigilancia de los virus gripales y su material genético y disponer de un plan de preparación pandémica, además de acelerar el desarrollo de vacunas frente a virus pandémicos para poder disponer de ellas a tiempo. También será imprescindible mejorar la concienciación de los sanitarios sobre la importancia de su vacunación, ya que en la pandemia de 2009 no se sintieron en la obligación de vacunarse y pueden ser fuente de infección para los pacientes a los que atienden.

Por ello, se debe mantener una correcta *planificación de actividades* para facilitar la tomar de decisiones urgentes, preparar *grupos de trabajo*, con profesionales debidamente preparados, insistir en la *vigilancia epidemiológica e investigación*, los *sistemas de información a la población*, sin faltar una información *puntual y permanente* a los profesionales sanitarios (*Guías de actuación en el ámbito sanitario*), disponer de un abastecimiento adecuado de *antivirales* y tener preparados *planes de vacunación pandémica* para agilizar la administración de vacunas cuando se disponga de ellas.

Palabras clave: pandemias, gripe.

## ¿Qué sabemos de la gripe?

La gripe es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda, causada por un virus con capacidad de transmisión de una persona a otra. El virus es transportado por gotículas al hablar, toser o estornudar. El periodo de incubación oscila entre 1 y 3 días, con una aparición brusca de los síntomas.

Es un importante problema de salud, tanto por su morbili-

dad y mortalidad como por los costes económicos y sociales que causa, pudiéndose presentar en forma epidémica o pandémica.

El efecto negativo más importante de la infección por el virus de la gripe es sobre todo, la neumonía (primaria o secundaria) que supone un incremento de mortalidad y un aumento de hospitalizaciones entre las personas ancianas<sup>1</sup>.

Las formas epidémicas son frecuentes e impredecibles, apareciendo entre octubre y marzo en el Hemisferio Norte y de mayo a septiembre en el Hemisferio Sur. Son causadas por variaciones menores de los virus gripales tipo A o B.

Las formas de presentación pandémica suelen comenzar en la misma época y se inician cuando se producen variaciones mayores de la estructura del virus como consecuencia de recombinaciones entre virus humanos y animales.

### **Virus gripales**

La gripe está causada por diversos virus, A, B y C, de la familia *orthomyxovirus*. Los virus A y B son los responsables de las epidemias entre humanos; la inmunidad frente a uno de ellos no la confiere frente al otro<sup>1</sup>.

Todos los virus gripales son virus ARN de tamaño mediano y presentan una membrana externa que rodea la nucleocápside.

- a) La membrana está revestida por una matriz proteica (proteína M1). La superficie externa está cubierta de espículas de glucoproteínas que son las principales estructuras antigénicas del virus: la hemaglutinina y neuraminidasa. Estos antígenos superficiales presentan 16 subtipos en el caso de hemaglutinina (H1-H16) y 9 subtipos la neuraminidasa (N1-N9).
- b) La nucleocápside contiene segmentos de ARN (8 filamentos que codifican diferentes proteínas), nucleoproteínas (clasifican a los virus en A, B, C) y polimerasa.

Los virus de la gripe pueden presentar variaciones menores (*drift*) y mayores (*shift*). Las variaciones menores afectan a la hemaglutinina y dan lugar a la aparición de nuevos brotes epidémicos. Las variaciones mayores suponen cambios totales del antígeno H, del N o de los dos y provocan la aparición de pandemias<sup>1</sup>.

### **Epidemiología**

Se necesita una adecuada vigilancia epidemiológica de la gripe para monitorizar las posibles variaciones cepales y alertar del comienzo de epidemia o una posible pandemia y así poner en marcha a tiempo las estrategias de prevención adecuadas. Como ya se ha comentado, el virus influenza es una importante causa de morbilidad y mortalidad. Las

personas con un riesgo mayor para esta enfermedad suelen ser los niños y las personas mayores, además de personas de cualquier edad con problemas crónicos (enfermedades pulmonares –incluida el asma–, cardiovasculares, renales, diabetes, inmunocomprometidos, ... )<sup>2</sup>.

En EE.UU., en un seguimiento de 30 temporadas gripales, desde 1976-77 hasta 2005-06, se estimó una mortalidad anual asociada a gripe entre 3.000 y 49.000 personas y en un estudio entre los años 1996-2000 se calcularon unas 560 hospitalizaciones por 100.000 personas mayores de 65 años con factores de riesgo<sup>3</sup>.

En España, la incidencia suele oscilar entre un 5 y 15% de la población general. En la temporada 2010-2011, se alcanzó una tasa de 240,17 casos por 100.000 habitantes y su nivel de intensidad estuvo en el margen de las 13 últimas temporadas aunque menor que la actividad de la pandemia de 2009. La actividad gripal registrada se asoció mayoritariamente con la circulación del virus A (H1N1) pdm09, para posteriormente, a partir de febrero de 2011, incrementarse la circulación del virus B. En esta temporada se notificó una tasa global de hospitalización de 5,76 casos por 100.000 habitantes<sup>4</sup>.

Son muy importantes los registros epidemiológicos en situaciones epidémicas o pandémicas. La actividad epidémica quedará definida por la difusión geográfica de la gripe, la intensidad de la actividad gripal y la evolución de dicha actividad.

## **Prevención**

La mejor forma de prevenir la gripe es la administración adecuada de vacunas con el objetivo de reducir el riesgo de infección<sup>5,6</sup>.

### **Vacunas frente a gripe**

Es necesario conocer las características de las vacunas estacionales para poder seguir aplicándolas en las primeras etapas de futuros períodos pandémicos. La mayor parte de ellas son trivalentes: contienen dos cepas de virus A y una cepa del virus B, recomendadas por la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) para cada temporada gripal.

En febrero de 2014 la OMS<sup>7</sup> ha recomendado las cepas para preparar las vacunas para la temporada de gripe 2014-15 en el hemisferio norte, que son:

- Una cepa A/California/07/2009 (H1N1)pdm09-like.
- Una cepa A/Texas/50/2012 (H3N2).
- Una cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata).

También se ha recomendado que las vacunas tetravalentes que tengan dos virus de la influenza B contengan además de los tres virus mencionados, una cepa análoga a B/Brisbane/60/2008.

La mayor parte de las vacunas frente a epidemias gripales están preparadas con virus inactivados cultivados en huevo, aunque también existen vacunas de virus atenuados de administración intranasal y vacunas de virus cultivados en medio celular<sup>8-10</sup>. En personas mayores, se intenta mejorar la protección con la utilización de vacunas que incluyan adyuvantes que potencian la seroconversión postvacunal<sup>11</sup> administradas principalmente por vía intramuscular o intradérmica según los preparados<sup>12</sup>.

Otros aspectos a tener en cuenta para afrontar futuros episodios pandémicos es que aunque se admite que todas las vacunas disponibles tienen efectos positivos, presentan limitaciones, como lentitud en la aparición de la inmunidad (2-3 semanas), inmunidad de corta duración (8-10 meses), necesidad de repetir la vacunación anualmente, respuesta disminuida en personas con alteración del sistema inmune o con edad avanzada.

Los niveles máximos de anticuerpos séricos se alcanzan 4-6 semanas después de la vacunación y, posteriormente, desaparecen gradualmente hasta un 50% en los seis meses siguientes. La aparición de la respuesta en personas mayores puede retrasarse respecto a la de los jóvenes y además los niveles de anticuerpos pueden retornar más rápidamente a los iniciales.

Las vacunas comercializadas frente a la gripe son seguras y bien toleradas en todas las edades, presentando escasos efectos adversos; las vacunas pandémicas utilizadas en 2009 tuvieron un perfil de seguridad similar al de las vacunas frente a gripe estacional.

Las recomendaciones del *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) de EE.UU., establecen dos gran-

des grupos de personas en los que estaría indicada la vacuna, con posibles modificaciones en situaciones pandémicas dependiendo de los grupos más afectados<sup>13</sup>:

- a) Personas con riesgo elevado de padecer complicaciones. En este grupo además de pacientes inmunocomprometidos o con enfermedades crónicas, se incluyen las personas de 60 años o más (con o sin otros factores de riesgo).
- b) Personas que pueden transmitir la gripe a individuos de alto riesgo. En este grupo se incluyen los profesionales sanitarios<sup>14</sup>.

En España las coberturas de vacunación frente a gripe en los grupos en los que se recomienda la vacuna son bajas (p.ej. 57,0% en personas de 65 o más años de edad en la temporada 2012-2013, según datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad), en los sanitarios muy bajas (20-50% y menores en el ámbito de atención especializada: 15-40%) y durante la última pandemia, como ha sucedido en otros países, todavía menores ( $\approx 10\%$ )<sup>15-17</sup>.

## ¿Qué debemos mejorar de las experiencias pandémicas anteriores?

La aparición de otra pandemia de gripe es inevitable en el tiempo, por lo que teniendo en cuenta lo ya comentado sobre la carga de enfermedad por gripe, la importancia de la vigilancia epidemiológica para detectar cambios virales que puedan desencadenar pandemias y el uso adecuado de vacunas frente a gripe como mejor medida de prevención, ¿qué podemos mejorar?

### a.- Vigilancia exhaustiva de los virus gripales circulantes

Desde el siglo pasado se han producido diversos reordenamientos virales que han causado diferentes pandemias<sup>18</sup>:

- 1918 "Gripe española". Transmisión completa *in toto* de un virus aviar A (H1N1) al ser humano. Los 8 segmentos genéticos del virus procedían por completo de un virus aviar.
- 1957 "Gripe asiática". Reordenación entre el virus circulante A (H1N1) y un virus aviar A (H2N2), posiblemente en el cerdo, con salto de especie al hom-

bre. El nuevo virus humano A (H2N2) incorporó 3 segmentos de ARN del virus aviar –HA, NA y PB1–, y mantuvo 5 segmentos del virus A (H1N1) de 1918.

- 1968 "Gripe de Hong Kong". Reordenación entre el virus circulante A (H2N2) y un virus aviar H3, posiblemente en el cerdo, con salto al hombre. El nuevo virus humano A (H3N2) incorporó 2 segmentos del virus aviar –HA y PB1–, y mantuvo 5 segmentos del virus A (H1N1) de 1918.
- 2009 "Nueva Gripe". Reordenación en el cerdo de dos virus porcinos A (H1N1) cepa norteamericana y cepa euroasiática, con salto al ser humano. El nuevo virus humano A (H1N1) de origen porcino mantiene la hemaglutinina de 1918.

Las consecuencias de estas pandemias fueron catastróficas con millones de fallecidos por las tasas elevadas de letalidad entre los infectados. Durante la "Gripe española" fallecieron entre 20 y 50 millones de personas (2,5% a 5% de la población mundial), en la "Gripe asiática" 1-4 millones y en la "Gripe de Hong Kong" se registraron unos 40.000 fallecidos.

La gripe aviar (H5N1) en humanos ha tenido una tasa de letalidad entre los infectados que oscila entre el 33% (1997) y el 54% (2004-2006).

Los tipos de virus gripal que en la actualidad circulan entre humanos son principalmente los virus A (H1N1), A (H3N2) y un virus tipo B. La reaparición de nuevos virus como ocurrió con un H5N1 o nuevamente el H1N1 podría ser causa de pandemias. Teniendo en cuenta que recientemente se ha detectado en varias muestras la coinfección con un H5N1 y un H9N2, el seguimiento virológico es imprescindible para seguir la evolución de ellos<sup>19</sup>.

#### ***b.- Mantener actualizada una planificación pandémica***

La planificación frente a una posible pandemia gripal es un proceso multifactorial en el que deben estar mentalizadas las autoridades de sanitarias, profesionales del campo de la salud, investigadores y la industria fabricante de los medicamentos preventivos y terapéuticos adecuados<sup>20-22</sup>.

La OMS en 1999 daba a conocer su *Plan de Preparación de la Pandemia de Influenza* en el que recomendaba que

todos los países establecieran *Comités Nacionales de Planificación de la Pandemia* (CNPP), responsables de desarrollar las *estrategias apropiadas* para sus países<sup>23</sup>. Entre los objetivos de estos Comités Nacionales están conocer la capacidad de los laboratorios farmacéuticos y su rol en el desarrollo y producción de vacunas pandémicas y antivirales eficaces.

La vacunación es la intervención más importante para prevenir la gripe y reducir sus consecuencias sanitarias, tanto en períodos inter-pandémicos como durante una pandemia<sup>24</sup>. Por esto es fundamental que la OMS estudie cómo acelerar el desarrollo de vacunas frente a virus pandémicos y cómo conseguir que las vacunas estén disponibles rápidamente en la mayor cantidad posible. También sería interesante disponer de una vacuna pre-pandémica que permitiera ofrecer protección antes del comienzo de la pandemia, induciendo protección cruzada frente a variantes mayores del virus; debería formularse con una cantidad reducida de antígeno por dosis para aumentar la capacidad de producción, sin comprometer la inmunogenicidad vacunal<sup>23-25</sup>.

Aunque la vacuna sigue siendo el pilar básico en la prevención de gripe, no hay que menospreciar el papel de los antivirales<sup>23</sup>, ya que éstos pueden almacenarse anticipadamente. Es necesario tener definidas las estrategias más adecuadas para su uso. En el caso del H5N1 se recomendó su uso en tres situaciones, que se podrían considerar en futuras pandemias:

- a) Tratamiento de los pacientes infectados por H5N1 y contactos próximos, como familiares y personal sanitario.
- b) Cuando la vigilancia indique que la transmisión del virus se está incrementando entre los miembros de una comunidad, para evitar su propagación internacional y
- c) Cuando ya se ha declarado la pandemia, pues hasta que se disponga de vacunas los antivirales serán la principal intervención médica.

La OMS, en la 58<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud (Ginebra, 16-19 de Mayo de 2005) consideró necesarios para una buena respuesta de la salud pública internacional tres objetivos complementarios:

1. ***Evitar la pandemia***, aspecto que depende inicialmente de la eliminación del virus en el reservorio animal,

**a) Actividades en los Centros Colaboradores de la OMS**

1. Identificación de un nuevo virus:
2. Preparación de la cepa de la vacuna (3 semanas).
3. Verificación de la cepa de la vacuna (3 semanas).
4. Preparación de reactivos para la prueba de la vacuna (3 meses).

**b) Actividades en los fabricantes de vacunas**

1. Optimización de condiciones de crecimiento en huevo del virus desde el híbrido de la OMS (3 semanas).
2. Fabricación de la vacuna a granel (2 semanas).
3. Control de calidad (2 semanas).
4. Llenado y liberación de lotes (2 semanas).
5. Ensayo clínico, en algunos países (4 semanas).

Tabla I: OMS. Cronograma para disponer de una vacuna pandémica.

evitando la probabilidad de una infección directa al ser humano como sucedió en 1997 en Hong Kong y en Vietnam a finales del 2003. En este caso podría ser infectado simultáneamente por cepas aviarias y de la gripe humana produciéndose una recombinación genética que permitiera la emergencia de un nuevo subtipo con los suficientes genes humanos para poder transmitirse fácilmente de una persona a otra.

2. **Controlar los brotes humanos e impedir su propagación**, para poder diagnosticar, aislar y declarar rápidamente los casos<sup>26</sup>.
3. **Desarrollar las investigaciones** necesarias para mejorar la respuesta y concretamente, desarrollar inmediatamente vacunas frente a virus pandémicos<sup>27</sup>.

La OMS en el año 2009 mostró un interés especial en la necesidad de conseguir una vacuna frente a un nuevo virus pandémico y estableció un cronograma en el que especifica las actividades a realizar por los Centros Colaboradores y los fabricantes de vacunas y los tiempos para cada una de ellas (Tabla I)<sup>28</sup>. Conseguir una vacuna pandémica a tiempo es una carrera contrarreloj, por lo que es necesario buscar alternativas a las vacunas que se obtienen a partir del cultivo de cepas gripales en huevos embrionarios de ga-

llina para acortar los plazos de producción; la fabricación de vacunas a partir de la propagación del virus en cultivos celulares (crecimiento más rápido) puede ser una buena opción.

Además de la preparación y fabricación de la vacuna pandémica, la OMS (4 de mayo de 2009) asumió que detener la producción de vacunas frente a gripe estacional no permitiría disponer de una vacuna pandémica más rápidamente y recomendó como imprescindible continuar la fabricación y administración de la vacuna estacional recordando que la gripe causa 3-5 millones de casos de enfermedad grave cada año, con una mortalidad entre 250.000 a 500.000 personas.

Como aprendizaje, tras las experiencias de las últimas pandemias, puede destacarse que:

1. La OMS al recomendar y aplicar el esquema de su Plan de Preparación y Respuesta para la Pandemia de Influenza<sup>23,27</sup> debería ser más cauta en cambiar de nivel para declarar la pandemia (nivel 6) (transmisión humano a humano eficiente y sostenida). (Tabla II)
2. La fabricación de vacunas pandémicas es una prioridad absoluta, por lo que es fundamental resolver dudas que

<b>FASE INTERPANDÉMICA</b> Nuevo virus en animales, NO casos en humanos	Bajo riesgo de casos humanos	1
	Alto riesgo de casos humanos	2
<b>ALERTA de PANDEMIA</b> Nuevo virus Casos en humanos	Sin o muy limitada transmisión humano a humano	3
	Evidencia de aumento en la transmisión de humano a humano	4
	Evidencia de transmisión humano a humano significativa	5
<b>PANDEMIA</b>	Eficiente y sostenida transmisión humano a humano	6

Tabla II: OMS. Plan de Preparación de la Pandemia de Influenza. *Fases y niveles de actuación.*

se han planteado en la última pandemia: ¿qué carga antigénica es necesaria?, ¿con o sin adyuvante?, ¿una o dos dosis?, ¿continuar la producción de vacuna convencional?, ¿se debería vacunar en otoño con vacuna estacional y pandémica?

Alguna de estas preguntas ya fue contestada por el *Centro de Control y Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention - CDC, Atlanta, EE.UU)* para la vacuna frente al nuevo virus A (H1N1) el 10 de agosto de 2009. A efectos de planificación, se comunicaba:

- que la vacuna pandémica debía ser administrada en cuanto se dispusiera de ella;
- la mayoría de las vacunas pandémicas se servirán en viales multidosis, con algunas preparaciones monodosis (sin conservantes) para niños pequeños y mujeres embarazadas;
- serían necesarias dos dosis, la segunda entre 21 y 28 días después de la primera;
- podrían ser intercambiables las vacunas pandémicas de los diversos fabricantes y
- la vacuna estacional y la vacuna pandémica podrían ser administradas conjuntamente.

*El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP de los CDC)*, comunicó el 29 de julio de 2009 que los esfuerzos de vacunación debían centrarse inicialmente en cinco grupos: mujeres embarazadas, personas que vivían con niños menores de 6 meses de edad

o cuidaban de ellos, sanitarios y personal de servicios de emergencia, personas de 6 meses a 24 años de edad y personas de 25 a 64 años de edad con factores de riesgo.

- Debería estar disponible un remanente de antivirales y estar claramente definidas las prioridades para su recomendación.
- Deberían definirse con claridad las medidas de control (tratamiento, aislamiento, ...) del paciente tanto en domicilio, como en consulta ambulatoria u hospitalización.

Parte de las enseñanzas de la pandemia de 2009 se han aplicado a la situación actual de seguimiento y actuación frente al nuevo virus que se ha detectado en China desde marzo de 2013, una nueva cepa del virus gripal H7N9 que afecta a aves de corral y personas; es una nueva cepa del virus H7N9, muy diferente de los virus H7N9 aislados previamente. Los casos notificados son graves, identificándose con la definición de caso de gripe, y si comenzara a diseminarse rápidamente entre personas podría causar un problema de salud pública grave.

En este caso, el Plan de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza se ha puesto en marcha, colaborando los CDC y la OMS con las autoridades chinas en la implantación de las medidas antes mencionadas<sup>27</sup>: preparar un virus candidato para la vacuna, distribuir un nuevo kit de diagnóstico de este virus desarrollado por los CDC, realizar estudios en animales para ver la gravedad y la manera en que se propaga y estudiar la susceptibilidad del virus H7N9 a medicamentos antivirales.



## Conclusiones

Como ya se ha comentado, las pandemias son impredecibles y por lo tanto es necesario mantener una vigilancia permanente para responder a todos los niveles de amenaza para la salud de la población, siendo fundamental la coordinación entre autoridades sanitarias, investigadores, profesionales sanitarios y medios de comunicación, entre otros.

De la experiencia de pandemias anteriores destacar como puntos fundamentales para mejorar la capacidad de reacción cuando se produzca la siguiente alerta los siguientes<sup>23,27,29</sup>:

- a. Preparar una *planificación flexible de actividades*, para poder tomar decisiones cambiantes según la intensidad de la pandemia.
- b. Crear *grupos de trabajo* multidisciplinares con profesionales debidamente preparados.
- c. Potenciar programas de *vigilancia epidemiológica e investigación* aportando los recursos, así como *sistemas de información a la población* para evitar informaciones incorrectas o alarmas injustificadas.
- d. Información *puntual y permanente* a los profesionales sanitarios respecto a cómo protegerse y evitar ser fuente de infección con *Guías de actuación en el ámbito sanitario*.
- e. Disponer de un *abastecimiento adecuado de antivirales y planes de vacunación pandémica*.

## BIBLIOGRAFIA

1. de Juanes JR, Arrazola MP, García de Codes A. Gripe. En: de Juanes JR, editor. 3ª ed. Enfermedades inmunoprevenibles. Vacunas disponibles en España. Madrid: Artes Gráficas Albadalejo; 2014. p. 21-29.
2. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000; 342: 232-239.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Estimates of deaths associated with seasonal influenza-United States, 1976-2007. *MMWR* 2010; 59: 1057-1062.
4. Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2012. *Bol Epidemiol Semanal* 2013; 21 (12): 143-155.
5. Salleras L, Sáenz MC, Castrodeza J, de Juanes JR, Arrazola MP. Vacunación antigripal. Gripe epidémica. *Medicina Preventiva* 2009; 3: 48-56.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2013-2014. *MMWR* 2013; 62 (RR-07); 1-43.
7. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014-2015 northern hemisphere influenza season. February 2014. Disponible en URL: <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201402>
8. de Juanes JR, Arrazola MP. Vacunas inactivadas de la gripe. *Vacunas* 2002; 3 (Suppl 1): S47-50.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Fluenz. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001101/WC500103709.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001101/WC500103709.pdf)
10. Frey S, Vesikari T, Szymczakiewicz-Multanowska A, Lattanzi M, Izu A, Groth N, et al. Clinical efficacy of Cell Culture-derived and Egg-Derived Inactivated Subunit Influenza Vaccines in Healthy Adults. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (9): 997-1004.
11. Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, Della-Cioppa G. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine* 2009; 27: 6959-6965.
12. Paccalin M, Weinberger B, Nicolas JF, Van Damme P, Mégard Y. The intradermal vaccination route - an attractive opportunity for influenza vaccination in elderly. *European Geriatric Medicine* 2010; 1: 82-97.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza vaccination of healthcare personnel: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006; 55 (RR-2): 1-16.
14. de Juanes JR, Arrazola MP, García de Codes A. Vacunación antigripal y recomendaciones para su utilización en sanitarios. *Medicina Respiratoria* 2013; 5 (3): 69-76.
15. Lindley MC, Yonek J, Ahmed F, Perz JF, Torres GW. Measurement of influenza vaccination coverage among healthcare personnel in US hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:1150-1157.
16. Rachiotis G, Mouchtouri VA, Kremastinou J, Gourgoulanis K, Hadjichristodoulou C. Low acceptance of vaccination against the

- 2009 pandemic influenza A(H1N1) among healthcare workers in Greece. *Euro Surveill* 2010; 15(6). Disponible en URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19486>.
17. García de Codes A, Arrazola MP, de Juanes JR, Hernández MT, Jaén F, Sanz I. Campaña de vacunación antigripal (pandémica y estacional) en trabajadores de un Hospital General (2009-2010). *Vacunas* 2010; 11 (2): 49-53.
18. Belshe RB. The origins of pandemic influenza--lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2209-2211.
19. Kayali G, Kandeil A, El-Shesheny R, Kayed AS, Gomaa MM, Matouq AM, et al. Active Surveillance for Avian Influenza Virus, Egypt, 2010-2012. *Emerg Infect Dis* 2014; 20 (4): 542-551.
20. Daems R, del Giudice G, Rappuoli R. Anticipating crisis: towards a pandemic flu vaccination strategy through alignment of public health and industrial policy. *Vaccine* 2005; 23: 5732-5742.
21. Medema JK, Zoellner YF, Ryan J, Palache AM. Modeling pandemic preparedness scenarios: health economic implications of enhanced pandemic vaccine supply. *Virus Res* 2004; 103: 9-15.
22. US Department of Health and Human Services. Pandemic Influenza Plan. November 2005. Disponible en URL: <http://www.hhs.gov/nvpo/pandemicplan/>
23. Organización Mundial de la Salud. Plan de Preparación para la Pandemia de Influenza. El Rol de la Organización Mundial de la Salud y Guías para la Planificación Nacional y Regional. Ginebra: OMS; 1999.
24. de Juanes JR. Incremento del control interpandémico. Grupo de Investigación en Vacunas de Madrid. Recomendaciones en Vacunas 2004; 3: 47-56.
25. Fedson DS. Preparing for pandemic vaccination: an international policy agenda for vaccine development. *J Public Health Policy* 2005; 26: 4-29.
26. Servicio de Epidemiología. Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención. Vigilancia de Gripe en la Comunidad de Madrid. Temporada 2012-2013. Madrid, Septiembre de 2012
27. Organización Mundial de la Salud. Preparación y respuesta ante una pandemia de gripe. Informe de la Secretaría. 20 de enero de 2005. Disponible en URL: [http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB115/B115\\_44-sp.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB115/B115_44-sp.pdf)
28. Organización Mundial de la Salud. Las etapas de la fabricación de la vacuna contra la gripe. Gripe pandémica (H1N1) 2009 (Notas informativas 6 y 7). Disponible en URL: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_vaccine\\_20090806/es/](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090806/es/)
29. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for Infection Control for Care of Patients with Confirmed or Suspected Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection in a Healthcare Setting. July 2010. Disponible en URL: [http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines\\_infection\\_control.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_infection_control.htm)