

Síntomas gripales asociados a la vacunación antigripal en personal de salud

Inés Sammartino, Ana Laura Torlaschi, María Victoria Schang, Martín Silveira, Ingrid Andrés, Leonardo Garfi, Diego Giunta, Liliana Clara y Fernán González Bernaldo de Quirós

RESUMEN

Introducción: En el Hospital Italiano de Buenos Aires se realizó una campaña de vacunación masiva destinada al personal de la institución durante mayo de 2009.

Objetivo: Medir síntomas gripales asociados a la vacunación en personal de salud.

Métodos: Estudio de cohorte. Se compararon, mediante riesgo relativo, las incidencias de los síntomas gripales informados para la semana epidemiológica 20, por 400 vacunados durante dicha semana y 400 no vacunados, apareados por edad, sexo y profesión. Los síntomas comunicados dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación se consideraron secundarios a ella.

Resultados: Fueron encuestados 583 (72.5%) de los cuales 281 vacunados y 302 no vacunados: edad media 36 (DS 11) vs. 35.2 (DS 10.5); mujeres 54% vs. 57% y médicos 21% vs. 18%. En la semana de vacunación presentaron fiebre 12.46% vs. 6.95% (RR 1.79, IC95% 1.07-3), coriza 24.2% vs. 17.22% (RR 1.41 IC95% 1.02-1.94), odinofagia 11.74% vs. 0.33% (RR 35.47 IC 95% 4.88-257), dolor corporal 18.86% vs. 14.57% (RR 1.29 IC 95% 0.9-1.87) vacunados y no vacunados, respectivamente. Se atribuyen a la vacuna: dolor corporal 9.25% (IC95% 6.3-13.6), coriza 8.19% (IC95% 5.4-12.31); fiebre 6.78% (IC95% 4.31-10.6) y odinofagia 4.27% (IC 95% 2.42-7.5). Y dolor de brazo 65%. Los médicos no informaron mayor frecuencia de síntomas gripales.

Discusión: En la literatura, la odinofagia y la coriza no están asociadas a la vacunación, la frecuencia de los otros síntomas a las 48 horas fue similar a la informada.

Conclusión: El síndrome gripal fue descrito con mayor frecuencia entre los vacunados y puede ser resultado de un sesgo de reporte.

Palabras clave: Vacuna antigripal, personal de salud, síndrome gripal.

ABSTRACT

Introduction: In May 2009, prior to the beginning of winter in the Southern hemisphere, a massive vaccination campaign for the personnel was performed at the Hospital Italiano de Buenos Aires.

Objective: To assess symptoms associated with influenza vaccination in health personnel.

Methods: In a cohort study, the impact of flu symptoms reported for the epidemiological week number 20 were compared using the relative risk between 400 vaccinated vs. 400 unvaccinated individuals matched for age, sex and occupation. Symptoms reported within 48 hours after vaccination were considered secondary this event.

Results: 583 people were respondents (72.5%) of whom 281 were vaccinated vs. 302 who were unvaccinated (mean age, 36 yr (SD 11 yr) vs. 35.2 yr (SD 10.5 yr); women, 54% vs. 57%; doctors 21% vs. 18%, respectively). During the vaccination week, 12.46% vaccinated vs. 6.95% unvaccinated individuals presented fever (RR 1.79, CI95% 1.07-3); a cold, 24.2% vs. 17.2% (RR 1.41, CI95% 1.02-1.94); sore throat, 11.74% vs. 0.33% (RR 35.47, CI 95% 4.88-257); body pain, 18.86% vs. 14.57% (RR 1.29, CI 95% 0.9-1.87), respectively. Symptoms attributed to the vaccine were: body pain, 9.25% (CI95% 6.3-13.6); cold, 8.19% (CI95% 5.4-12.31); fever, 6.78% (CI95% 4.31-10.6); sore throat, 4.27% (CI 95% 2.42-7.5); and arm pain, 65%. Doctors did not report a higher frequency of flu symptoms.

Discussion: Sore throat and cold are not symptoms commonly reported in association with vaccination. The frequency of other symptoms following the first 48 hours of vaccination was similar to previous reports.

Conclusion: The flu syndrome was reported more frequently in vaccinated people as compared with those unvaccinated. However, these results might be due to a reporting bias.

Key words: flu vaccination, health personnel, flu like symptoms.

INTRODUCCIÓN

La gripe es una enfermedad infecciosa de transmisión respiratoria y de presentación aguda. Es causada por un virus de la familia *Orthomyxovirus* que se transmite por mecanismo aéreo directo.^{1,2} Su extrema contagiosidad condiciona que en el invierno se produzca una onda epidémica estacional.³ Cada año se incrementa la demanda de los servicios sanitarios, así como aumenta el ausentismo laboral y escolar, de gran importancia social y económica.^{4,5} El síndrome gripal no complicado se caracteriza por la presencia repentina de signos y síntomas generales y respiratorios como mialgias, fiebre, tos no productiva y, con menor frecuencia, odinofagia y coriza.^{2,6,7}

La vacuna antigripal es la piedra angular de la profilaxis antigripal.^{5,8,9} Contiene partículas fragmentadas de tres cepas inactivadas de virus de la gripe: dos del tipo A y una del tipo B, que se actualizan, de acuerdo con la vigilancia epidemiológica, todos los años. Ofrecen una protección de aproximadamente el 70-90% contra la enfermedad clínica en adultos sanos, siempre que exista una buena correspondencia entre los antígenos de la vacuna y los de la cepa o cepas de virus circulantes.^{5,8}

Los efectos adversos de la vacuna informados consisten en efectos locales, como eritema, induración o dolor en el sitio de aplicación, y en reacciones sistémicas, como fiebre, mialgias y dolor de cabeza que comienzan entre las 6 y 12 horas de la vacunación y persisten durante 24-48 horas.^{1,10-14} Afectan más frecuentemente a las personas que no estuvieron expuestas anteriormente a los antígenos del virus de la gripe contenidos en la vacuna. Ensayos clínicos recientes demuestran que, debido a que se trata de una vacuna inactivada, no se asocia a síntomas gripales característicos, ya que estos no son mayores que los informados en la administración del placebo.^{8,13,14}

Las normas nacionales de vacunación y las recomendaciones del Centro de Prevención de las Enfermedades (CDC) indican que, entre otros, deben vacunarse los grupos de personas que pueden transmitir la gripe a personas de alto riesgo: médicos, enfermeras y aquellos que, en hospitales o cuidados domiciliarios, tienen contacto con grupos de alto riesgo.^{8,15} En los trabajadores de la salud, la gripe no solo tiene un costo socioeconómico elevado, con un considerable ausentismo laboral y en un corto espacio de tiempo,^{4,5,9} sino que supone un riesgo de transmisión de la enfermedad a los pacientes con los que se relacionan y que en muchos casos están con las respuestas inmunológicas alteradas.^{9,16-20} Sin embargo, a pesar de estas recomendaciones, la tasa de vacunación del personal de salud no suele ser óptima y varía entre los médicos y enfermeros.^{21,22} Esto podría deberse a la autopercepción de buena salud, el temor a los efectos adversos, la creencia de que la vacuna puede provocar la gripe y las dudas sobre su eficacia.²¹⁻²⁴

Siguiendo las recomendaciones, el Hospital Italiano de

Buenos Aires diseñó para el año 2009 una campaña de vacunación masiva destinada al personal de la institución. El objetivo de este trabajo es medir los síntomas atribuidos a la vacunación antigripal por el personal de salud.

MÉTODOS

Diseño: cohorte apareada.

La campaña de vacunación antigripal se llevó a cabo entre el 15 y el 22 de mayo (semana epidemiológica N° 20) y estuvo destinada a personal de salud (médicos, farmacéuticos, técnicos, enfermeros y camilleros), administrativos y personal de limpieza, cocina y seguridad.

La vacuna administrada fue una vacuna compuesta por virus *Influenza* fraccionado e inactivado de marca Nil-grip en el 95% de los casos y Agrippal S1 en el porcentaje restante.

Durante la campaña se vacunaron 4000 trabajadores.

Los 1000 vacunados (expuestos) entre el lunes 18 y el jueves 21 de mayo fueron elegibles para ser encuestados y apareados por edad y sexo con personal no vacunado (no expuestos) durante la campaña.

La encuesta se llevó a cabo los días viernes 22 y lunes 25. Los elegibles (tanto vacunados como no vacunados) fueron encuestados sobre la presencia de síntomas gripales en la última semana. Los síntomas que se incluirían en la encuesta fueron definidos en un grupo focal de ocho personas (médicos y no médicos), a fin de incluir el constructo social de los efectos adversos atribuidos a la vacunación que se corresponden con los síntomas gripales.

Los datos se obtuvieron a través de cuestionarios realizados vía correo electrónico, presencial o telefónica al puesto de trabajo del personal de salud.

Las variables que se incluyeron fueron: sexo, edad, médico /no médico, presencia de fiebre, coriza, odinofagia, dolor corporal y dolor en el sitio de aplicación.

Se consideró positiva la presencia de alguno de los síntomas si estos ocurrieron durante la semana del 15 al 22 de mayo.

La temporalidad de los síntomas se obtuvo preguntando cuántos días antes empezaron los síntomas en relación con el día de la encuesta. De esta manera y con el registro informatizado de la fecha de vacunación fue posible definir los criterios necesarios para considerar un síntoma como secundario a la vacuna (entre 0 días de la vacuna y 2 días). Se enviaron dos correos electrónicos a cada uno de los elegibles, y a aquellos que no respondieron se los encuestó personal o telefónicamente.

Los encuestadores fueron médicos del área de Epidemiología del Plan de Salud y de la sección de Investigación en Medicina Interna de Clínica Médica.

Para el tamaño de la muestra se consideró encuestar a 800 personas (según cálculo 778, por grupo 389) a fin de encontrar clínica y estadísticamente significativa la di-

ferencia entre una prevalencia de síntomas del 12% con una del 6%. Se machearon en edad, sexo y profesión para controlar el efecto confundidor de estas variables sobre la asociación principal (vacunado-presencia de síntomas).

Los datos fueron ingresados de manera controlada y centralizada y analizados con EpiTable. Los resultados se expresan en media y desvío estándar para las variables continuas y en porcentajes e intervalo de confianza del 95% para las categóricas.

Se expresan las incidencias de cada síntoma referido en la semana de vacunación para cada grupo y se compara con riesgo relativo expresado con su intervalo de confianza del 95%.

Se expresan también las incidencias de los síntomas asociados a la vacuna incluyendo solo aquellos que aparecieron en las 48 horas posteriores a la vacunación.

Se realizó análisis estratificado de los síntomas en función de ser o no médico.

Se consideró estadísticamente significativo un error alfa menor de 0.05.

RESULTADOS

De 800 trabajadores seleccionados fueron encuestados 583 (72.5%), de los cuales 281 fueron vacunados y 302 no vacunados. El 15% de los elegibles respondió al correo electrónico.

Las características basales de los participantes se expresan en la tabla 1; no se observan diferencias en la edad, el sexo y el porcentaje de médicos entre los vacunados y no vacunados encuestados manteniéndose el macheo.

Predominaron los síntomas de coriza y de dolor corporal tanto en los vacunados como en los no vacunados.

Las incidencias por grupo y los riesgos relativos entre los grupos se expresan en la tabla 2.

Con respecto a los síntomas presentados a las 48 horas de la vacunación, las incidencias fueron las siguientes: dolor corporal 9.25% (IC 95% 6.3-13.6), coriza 8.19% (IC 95% 5.4-12.31); fiebre 6.78% (IC 95% 4.31-10.6) y odinofagia 4.27% (IC 95% 2.42-7.5). El 21% de los vacunados consumió medicación por alguno de estos síntomas (IC 95% 16.57-27.5).

En el análisis por estratos de médico sí/no, no se encontraron diferencias en los síntomas referidos entre los vacunados y los no vacunados, excepto en el síntoma coriza en el que las incidencias fueron del 8.47% vs. 21.43%, con un RR de 0.4 (IC 95% 0.15-1.05), $p = 0.05$.

La incidencia de los síntomas locales en el sitio de aplicación fue del 65% (IC95% 16.57-27.5). Entre ellos se describieron síntomas diversos como eritema, dolor, molestia e inflamación.

DISCUSIÓN

En el personal de la institución se encontraron asociados a la vacuna antigripal los síntomas de fiebre, odinofagia y coriza.

Si bien encontrar asociación entre la exposición y el evento es el paso necesario para contestar la hipótesis causal de si la vacuna produce síntomas gripales, otros factores deben ser considerados ya que podrían estar sesgando o confundiendo dicha asociación.

Tabla 1. Características basales de la población estudiada (personal del Hospital Italiano de Buenos Aires).

VARIABLES	VACUNADOS n = 281	NO VACUNADOS n = 302
Edad en años, media (SD)	36 (11)	35.2 (10.5)
Sexo F, n (%)	152 (54%)	174 (57%)
Médicos, n (%)	59 (21%)	56 (18%)

Tabla 2. Síntomas presentados en el personal del Hospital Italiano vacunados y no vacunados en la semana de Campaña de Vacunación (Semana Epidemiológica Nº 20).

	Tasa de Incidencia × 100		Riesgo relativo (RR)	Intervalos de Confianza del RR (-)	p
	vacunados	no vacunados			
Fiebre	12.46 (8.94-17.34)	6.95 (4.5-10.6)	1.79	1.07-3	0.02
Coriza	24.2 (19-31)	17.22 (13.1-22.59)	1.41	1.02-1.94	0.037
Odinofagia	11.74 (8.34-16.51)	0.33 (0.04-2.35)	35.47	4.88-257	0.000
Dolor corporal	18.86 (14.4- 24.6)	14.57 (10.8-19.57)	1.29	0.9-1.87	0.16
Fiebre, coriza y dolor corporal	6.41 (4-10)	2.98 (1.55-5.72)	2.15	0.98-4.71	0.049

El sesgo de selección no parece estar presente ya que la tasa de participación fue del 72.5% y pudo mantenerse la similitud de las características basales en los dos grupos según las variables apareadas para el muestreo: al sexo, edad y al porcentaje de médico.

El sesgo de reporte por parte del personal podría estar influyendo en la asociación encontrada: los síntomas odinofagia y coriza fueron incluidos en el cuestionario a pesar de no estar descriptos en la literatura como síntomas secundarios a la vacuna por estar considerados en el constructo social como efectos adversos de esta. Al igual que la fiebre y el dolor corporal estos síntomas forman parte del síndrome gripal, y, si bien la vacuna produce los dos últimos, por un mecanismo inmunológico probable, el hecho de que no posea virus atenuados descarta la posibilidad de enfermarse por gripe. A pesar de no estar informados en la literatura, la mayor frecuencia de odinofagia y coriza observados en nuestro estudio podría estar asociado con la vacunación. Sin embargo, debido a que no encontramos una pausibilidad biológica, creemos que es principalmente un reflejo del sesgo de reporte que las personas tendrían por la creencia existente de que la vacuna es causante de gripe.²¹⁻²⁴ De todas maneras solo el 21% se medicó y ninguno refirió complicaciones graves (síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, convulsiones, reacción anafiláctica).

Para evitar un error de clasificación diferencial de los síntomas respiratorios entre los vacunados y no vacunados (sesgo de información), la encuesta se llevó a cabo en la misma semana epidemiológica (N° 20). De no haber coincido

el marco temporal de la encuesta en ambos grupos y de haberla diferido en los controles, las incidencias de los síntomas podrían estar expresando los eventos asociados a otros virus circulantes en otra semana epidemiológica. Como se observa en los datos del Ministerio de Salud de la figura 1 los síntomas se incrementan exponencialmente a partir de la semana 17.

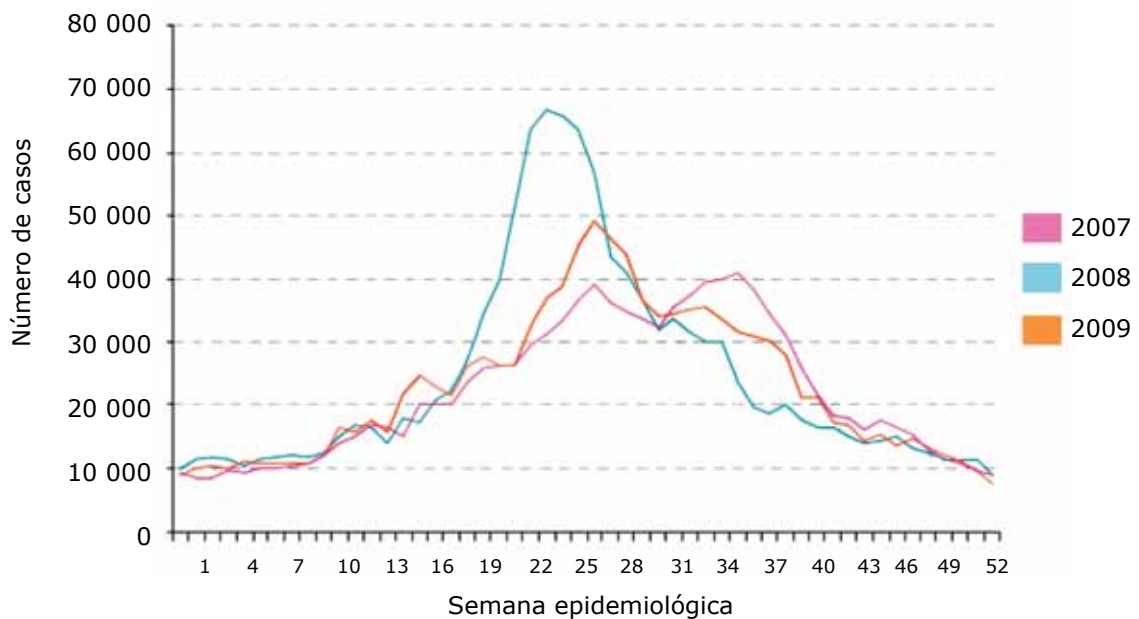
Para controlar el sesgo de recuerdo, los trabajadores fueron encuestados sobre los síntomas que presentaron en la semana previa a la fecha de encuesta.

La temporalidad de los síntomas en relación con la fecha de registro de la vacuna pudo ser establecida ya que el día de la encuesta se preguntó “cuántos días hace que comenzaron los síntomas”. Sin embargo, para realizar la comparación entre los dos grupos, se consideró como positiva la presencia de síntomas durante los siete días en ambos grupos y no con respecto a las 48 horas de la vacunación en los elegibles vacunados. Esto se hizo por ser una cohorte retrospectiva y no poder aparear a los no vacunados el día en que su par vacunado se aplicó la vacuna.

La manera diversa de administrar la encuesta pudo incurrir en sesgo de información por parte del investigador ya que solo un 15% fue autoadministrada y el resto por teléfono o personalmente. Así, si el encuestador considerara la vacuna como un factor causal del síndrome gripal, podría preguntar de manera diferencial, por ejemplo con más énfasis, a los vacunados sobre dichos síntomas.

Las frecuencias de síntomas atribuidos a la vacuna informadas en la literatura son 6% para la fiebre y mialgias y

Figura 1. Número de casos de enfermedad tipo *influenza* según semana epidemiológica. Año 2006-2008 por el Ministerio de Salud de la Argentina.



del 63% para las reacciones locales en el sitio de inyección. Nuestros resultados presentaron valores similares a los comunicados.^{13,14}

El comportamiento de aceptar la vacuna y el grado de conocimiento de los efectos adversos podrían diferir según edad, sexo y ser o no médico. Este último grupo suele tener mayor resistencia a la vacunación por atribuirle mayores efectos adversos y asociarlo a síndrome gripal, entre otras causas.²¹⁻²⁴ Por eso se consideró controlar estos posibles confundidores en la etapa de diseño a través del apareamiento entre vacunados y no vacunados.

El hecho de que los médicos no vacunados comunicaran mayor frecuencia de coriza podría ser explicado por causalidad reversa, esto es que fue el hecho de estar sintomático lo que produjo la no vacunación. Esto podría haberse controlado en el caso de una cohorte prospectiva en la que los criterios de inclusión fueran que el personal por

seguir, tanto vacunados como no vacunados, se encontrara en condiciones óptimas de salud.

La asociación encontrada entre vacunarse y presentar más síntomas podría entonces estar sesgada y no podemos concluir su causalidad, ya que por el tipo de diseño no se controlan los sesgos referidos.

Sin embargo, la importancia de este estudio radica en comunicar a nuestra comunidad hospitalaria estos resultados (la similitud de los síntomas adversos referidos a los de la literatura, la mayor descripción de síntomas difíciles de atribuir a la vacuna, y la poca gravedad de estos) a fin de concientizar sobre la baja gravedad que posee el hecho de vacunarnos en nuestro medio frente a la alta ventaja de la evidencia publicada en reducir la morbi-mortalidad en los pacientes que asistimos.

Creemos que esta investigación ayudará a mejorar la tasa de vacunación de nuestro personal en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, et al. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis.* 2007 Apr;7(4):257-65.
2. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(11):718-25.
3. Argentina. Ministerio de Salud. Aumento estacional de infecciones respiratorias. [Internet]. 24 abril 2009. [Citado: ago 2009]; DIREP/Alerta/J10-J22/5.2009. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/htm/site/pdf/alerta-respiratorias.pdf>
4. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med.* 1995;333(14):889-93.
5. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep.* 2008;57(RR-7):1-60.
6. Salleras L. Vacunaciones preventivas: principios y aplicaciones. Barcelona: Mason; 2003. Vol. 2, cap. 7, p. 331-60.
7. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect.* 1992;7(1):26-37.
8. Jefferson TO, Rivetti D, Di Pietrantonj C, et al. Vacunas para la prevención de la gripe en adultos sanos [Internet]. 28 nov 2006. [Citado: ago 2009]. Centro Cochrane Iberoamericano. Revisiones Cochrane y otros recursos para la prevención y el tratamiento de la gripe. Disponible en: <http://www.cochrane.es/gripe/revisiones/CD001269.pdf>
9. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, et al. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine.* 2000;18(11-12):957-1030.
10. Rentero D. Comparación de las reacciones adversas a las vacunas antigripales de virus fraccionados y de antígenos de superficie. *Rev Esp Salud Pública.* 1995;69:463-8.
11. Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, et al. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ.* 1993;307(6910):988-90.
12. Scheifele DW, Bjornson G, Johnston J. Evaluation of adverse events after influenza vaccination in hospital personnel. *CMAJ.* 1990;142(2):127-30.
13. Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, et al. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. A randomized, placebo-controlled trial. *JAMA.* 1990;264(9):1139-41. Errata en: *JAMA.* 1991;265(21):2810.
14. Nichol KL, Margolis KL, Lind A, et al. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults. A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med.* 1996;156(14):1546-50.
15. Argentina. Ministerio de Salud. V. Actualización de normas nacionales de vacunación: resolución 498/2008, 10 de marzo de 2008 [Internet]. [Citado: ago 2009]. Boletín Oficial 29/05/2008. Disponible en: http://www.legisla.gov.ar/pdf/msres498_2008.pdf
16. Talbot TR, Bradley SF, Cosgrove SE, et al. Influenza vaccination of healthcare workers and vaccine allocation for healthcare workers during vaccine shortages. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(119):882-90.
17. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA.* 1999;281(10):908-13.
18. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284(13):1655-63.
19. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, 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.
20. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, 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):1-6.
21. Galicia-García MD, González-Torga A, García-González C, et al. Vacunación de gripe en trabajadores sanitarios. Por qué se vacunan y por qué no se vacunan. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24(7):413-7.
22. Stephenson I, Roper JP, Nicholson KG. Healthcare workers and their attitudes to influenza vaccination. *Commun Dis Public Health.* 2002;5(3):247-52.
23. Akinosi B, Ramaiah S, Pugh RN. Survey of NHS staff attitudes to influenza immunisation. *Commun Dis Public Health.* 2002;5(2):132-3.
24. Steiner M, Vermeulen LC, Mullahy J, et al. Factors influencing decisions regarding influenza vaccination and treatment: a survey of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(10):625-7.