

Evaluación de la eficiencia de la vacunación antigripal en la población laboral española

José Ramón de Juanes^a / Ramón Cisterna^b / Javier Sanz^c / Sol Magaz^d / Xavier Badia^d

^aServicio de Medicina Preventiva, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España; ^bServicio de Microbiología, Hospital de Basurto, Vizcaya, España; ^cServicio Médico Deloitte, Madrid, España; ^dHealth Outcomes Research Europe Group, Barcelona, España.

(Efficiency of influenza vaccination in the working population in Spain)

Resumen

Introducción: La gripe es la mayor causa de morbimortalidad en el mundo. Actualmente, las vacunas contra la gripe son efectivas y seguras. Las intervenciones que reduzcan la carga de la enfermedad deben analizarse desde el punto de vista clínico y económico.

Objetivos: Evaluar la eficiencia de un programa de vacunación contra la gripe en la población laboral española.

Métodos: Modelo teórico de análisis de costes y beneficios en términos de ahorro para una cohorte de 1.000 trabajadores entre 16 y 65 años de edad vacunada, y otra no vacunada, a 1 año desde la perspectiva social. Intervenciones: vacunación contra la gripe respecto a no vacunación. Mediciones principales: datos epidemiológicos y clínicos de incidencia de gripe y efectividad de la vacuna. Datos de uso de recursos directos (de atención primaria y especializada) e indirectos obtenidos por consenso de 5 expertos en medicina preventiva, microbiología, medicina del trabajo y economía de la salud. Datos de costes unitarios (euros de 2003). Se realizó un análisis de sensibilidad con la incidencia de gripe, la efectividad de la vacuna y los días de ausencia del trabajo por gripe.

Resultados: En el escenario base, la vacuna permite ahorrar 35 euros netos por trabajador (el 88% corresponde al ahorro en pérdidas de productividad evitadas). El análisis de sensibilidad indica que los valores umbral de incidencia de gripe y de ausencia del trabajo son del 6% y de 1,5 días, respectivamente, a partir de los cuales la vacunación se asocia con el ahorro neto.

Conclusiones: Vacunar contra la gripe a la población laboral española puede comportar un ahorro neto a la sociedad.

Palabras clave: Gripe. Vacunación. Costes. Productividad.

Abstract

Introduction: Influenza is a major cause of morbidity and mortality worldwide. Currently, licensed influenza vaccines are safe and effective. Any intervention aimed at reducing the burden of illness is worth analyzing from a clinical and economic perspective.

Objective: To assess the costs and benefits of an influenza vaccination program in the Spanish working population.

Methods: A theoretical model of costs and benefits in terms of productivity savings was developed to compare 2 strategies (vaccination and non-vaccination) in 2 cohorts of 1,000 workers each. The time horizon was 1 year and the study's perspective was societal. Main outcome measures: epidemiological and clinical data on the incidence of influenza and the effectiveness of the vaccine. Data on the use of direct and indirect resources were obtained from an expert panel of 5 experts in preventive medicine, microbiology, occupational health, and health economics. Unit costs (euros 2003) were extracted from local databases. A sensitivity analysis was performed with the data on incidence, effectiveness, and work absenteeism due to influenza.

Results: In the base case scenario, influenza vaccine saved 35 Euros per worker, of which 88% were savings in work loss days avoided. Threshold values in the sensitivity analysis were 6% for the incidence of influenza and 1.5 days for absence from work, above which the vaccine leads to net savings.

Conclusions: Influenza vaccination in the Spanish working population might result in net resource savings to society at large.

Key words: Influenza. Vaccination. Costs. Productivity.

Correspondencia: Dr. José Ramón de Juanes. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital 12 de Octubre. Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.

Recibido: 23 de septiembre de 2004.

Aceptado: 24 de enero de 2006.

Introducción

La incidencia anual de gripe es variable y depende principalmente de las propiedades del virus y del nivel de inmunidad de la población^{1,2}. El virus de la gripe puede llegar a causar epidemias recurrentes³⁻⁵. La gripe causa directa o indirectamente la muerte de entre 3.000 y 6.000 personas en España cada año⁶⁻⁸, sobre todo en los grupos de riesgo⁹. Es una enfermedad estacional con una media de casos notificados de gripe en España desde 1989 a 1999 de 7,79

por cada 100 habitantes en población general anualmente. No obstante, dada la infranotificación de estos casos, el Instituto Nacional de Estadística estima la incidencia anual en cerca del 15%¹⁰.

La gripe implica una demanda elevada de utilización de servicios de salud¹¹, pero sobre todo una interferencia sustancial en las actividades laborales de los pacientes¹², que deriva en importantes pérdidas económicas¹³. Diversos estudios sobre el coste de la gripe en países desarrollados confirman que la carga económica y social es elevada¹⁴, y que los gastos más cuantiosos son los costes indirectos asociados a pérdidas de productividad, que son entre 1,5 y 10 veces mayores que los costes directos^{15,16}. En España, entre el 10 y el 14,8% de las incapacidades transitorias anuales se deben a la gripe¹⁷.

La vacuna contra la gripe se ha mostrado eficaz y efectiva, tanto en personas mayores de 65 años como en adultos jóvenes (menores de 65 años)¹⁸⁻²¹. No obstante, las autoridades sanitarias recomiendan vacunar en casos de enfermedades crónicas o contactos de riesgo, así como en las personas con una edad superior a los 65 años^{22,23}, pero es posible que la vacunación en la población laboral permitiera ahorrar uso de recursos sanitarios directos y evitar pérdidas de productividad asociadas a la enfermedad.

En España hay pocos datos sobre la eficiencia que supone implantar un programa de vacunación en la población trabajadora. El objetivo de este estudio ha sido evaluar la eficiencia de la implantación de un programa de vacunación contra la gripe en el medio laboral español, mediante un modelo de evaluación económica que permitiese comparar los costes del programa de vacunación con sus beneficios en términos de ahorro de costes directos e indirectos respecto a la no vacunación.

Métodos

Se elaboró un modelo de evaluación económica de costes y beneficios en términos de evitación de pérdidas de productividad, basado en la revisión y el análisis de la bibliografía y en las decisiones del grupo de investigación del proyecto, panel de expertos formado por 5 especialistas en medicina preventiva, microbiología, medicina del trabajo y economía de la salud. Se siguieron las guías de evaluación económica de intervenciones sanitarias de la agencia de evaluación de tecnologías de Canadá²⁴.

Tipo de análisis

Se llevó a cabo un análisis de los costes y beneficios del programa de vacunación. Se consideraron como

beneficios el posible ahorro neto en costes directos e indirectos aportados por el programa. Se consideraron diferencias en la eficacia y la efectividad de la vacuna contra la gripe respecto a la falta de vacunación^{18,21}.

Perspectiva del estudio

Se adoptó la perspectiva social, que incluye tanto los costes directos (vacunación y tratamiento de la gripe) como los costes indirectos (vinculados a la pérdida de productividad como resultado de las ausencias laborales por gripe) del programa de vacunación.

Intervenciones evaluadas

Se evalúa la implantación de un programa de vacunación antigripal respecto a la no implantación en el entorno laboral en España.

Horizonte temporal

El horizonte temporal del estudio es de 1 año, con el objetivo de recoger la incidencia de una temporada de gripe completa.

Población de estudio

Población laboral asalariada española, de ambos sexos, con edades comprendidas entre 16 y 65 años.

Descripción del modelo

Se ha elaborado un árbol de decisiones que representa dos cohortes de trabajadores, de 1.000 pacientes teóricos cada una, una vacunada y otra sin vacunar y el curso natural de la gripe tras la campaña de vacunación.

Variable de resultado del modelo

Los resultados del modelo se expresan en términos de coste y ahorro medios y de diferencias o coste neto diferencial entre las dos opciones evaluadas.

Beneficios de las intervenciones

Se revisó la bibliografía sobre incidencia de la gripe en España y la efectividad de la vacunación en la población entre 16 y 65 años de edad, así como las complicaciones de la gripe mediante una búsqueda en MEDLINE, llevada a cabo entre julio y diciembre de 2003. La efectividad se definió como casos evitados de gripe clínica-

mente diagnosticada. La búsqueda se restringió a artículos en inglés, español o francés publicados entre 1980 y 2003. A partir de la revisión de la bibliografía citada en los artículos principales se localizaron artículos adicionales, algunos anteriores a dicho período. Las órdenes de búsqueda utilizadas fueron combinaciones de los siguientes términos en lenguaje libre: «*epidemiology*», «*influenza*» y «*Spain*», por un lado, «*effectiveness*», «*influenza*», «*vaccine*» y «*Spain*», por otro, y, por último, «*resource use*», «*costs*», «*cost-benefit analysis*» e «*influenza*».

Efectos sobre los recursos y costes

Los recursos directos e indirectos implicados en la implantación del programa de vacunación en el entorno laboral y el patrón de manejo de los pacientes con gripe, así como los días de absentismo laboral en condiciones de práctica clínica habitual, fueron definidos en las reuniones del grupo investigador compuesto por 5 expertos. El panel de expertos no debía primariamente proporcionar datos sino, sobre todo, validar el modelo para que fuera un reflejo de la práctica habitual y que todos los supuestos fueran realistas.

Se organizaron 2 reuniones de expertos para la validación de los supuestos del modelo, los datos de uso de recursos y para la validación de resultados. En ambas reuniones se tomaron las decisiones por consenso, es decir, tras las discusiones todos los participantes aceptaron los supuestos o datos como los más apropiados.

El uso de recursos incluidos en el modelo se dividió en dos tipos: los relacionados con la implantación del programa y los relacionados con el manejo del paciente con gripe. En el primer apartado, se incluyen las consultas médicas y al personal de enfermería, la propia vacuna, los desechables para su administración y la medicación concomitante en el segundo. Se contemplaron tanto las visitas médicas como las visitas a urgencias y las hospitalizaciones debidas a la enfermedad, así como una radiografía torácica para algunos de los pacientes. Para la estimación del uso de recursos indirectos se utilizó el enfoque de la Teoría del Capital Humano²⁵, que asemeja la ausencia al trabajo a las pérdidas de productividad valoradas según el coste salarial del trabajador.

Los datos de costes unitarios de los recursos sanitarios directos se extrajeron de una base de datos de costes disponible en el entorno español²⁶. Los datos de costes unitarios de la vacuna y los fármacos para el manejo de la gripe se extrajeron del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas²⁷. Los datos de costes unitarios de los recursos indirectos (pérdidas de productividad) se extrajeron del Instituto Nacional de Estadística²⁸ (INE). Todos los datos de costes se refieren a euros en el 2003.

Análisis de sensibilidad y escenarios alternativos

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad para observar las variaciones en los resultados ante cambios en las variables principales del modelo: incidencia de gripe, efectividad de la vacuna y días de ausencia laboral en caso de infección por gripe.

Resultados

Efectos sobre la salud: resultados clínicos

La incidencia de gripe en el medio español utilizada en el escenario base es la descrita por el INE y corresponde al 15%¹⁰. Se encontró en la bibliografía una revisión²⁹ de estudios de efectividad en población adulta en activo, publicada en el año 2000. Después de este año, se encontró un estudio realizado en la población adulta de Singapur³⁰ (efectividad del 50%) y un estudio elaborado en Japón (efectividad entre el 68 y el 85%). Según la revisión de Hanke de 2000, las tasas de efectividad publicadas tienen un rango de variación amplio, entre el 18 y el 88%, debido a las diferencias en la cepa viral, geográficas y en la composición de la población. En cuanto a la eficacia observada en ensayos clínicos controlados, en la población adulta activa, se han descrito tasas de un 70-90%^{20,31-34}. Por tanto, se utilizó un rango del 50-90% para la tasa de efectividad del modelo, utilizando como valor base el 75%.

Efectos sobre los recursos: resultados de uso de recursos y costes

El grupo de investigación decidió que no se requieren pruebas adicionales previas o posteriores a la administración de la vacuna. En cuanto al tratamiento clínico del paciente con gripe, se asumió que no hay diferencias entre los pacientes vacunados previamente o no. En la tabla 1 se muestra el patrón de uso de recursos de los dos apartados, indicando la proporción de pacientes que consume dicho recurso en cada caso y la cuantía del mismo.

Se excluyeron del cálculo de costes del programa de vacunación a los trabajadores que supuestamente se vacunan de forma habitual (el 4% del total). Por consenso del grupo de expertos se introdujo en el modelo que una pequeña proporción de trabajadores (1%) tendría alguna enfermedad crónica que le haría optar por visitar a su médico en un centro de salud para recibir la vacuna, y sería la enfermera de dicho centro quien la administraría. En el resto de casos la vacuna se administraría en el centro de trabajo.

Tabla 1. Uso de recursos directos e indirectos asociados con el programa de vacunación y el manejo del paciente con gripe

Recurso	Porcentaje de pacientes	Cantidad
Programa de vacunación		
Visitas al médico		
Enfermería (centro de trabajo)	94	1
Enfermería (centro de salud)	1	1
Especialista	1	1
Vacunación		
Vacuna	96	1
Inyección (desechable)	96	1
Antiséptico	96	1
Algodón (10 g)	96	1
Tirita	96	1
Medicación		
Paracetamol (por 1.000 mg)	10	1
Manejo del paciente con gripe		
Ambulatorio		
Médico de atención primaria	12,8	2
Médico de atención primaria en el domicilio	8	1
Médico de trabajo	80	1
Hospitalario		
Visitas a urgencias	3	1
Hospitalización medicina interna (días)	0,80	4
Pruebas complementarias		
Radiografía torácica	5	16,4
Bajas laborales		
Días de ausencia	100	4,5

Fuente: elaboración propia a través de panel de expertos.

Los casos de gripe los atiende fundamentalmente el médico de atención primaria. Sólo una pequeña proporción de pacientes (3%) acude al servicio de urgencias hospitalarias, la mitad de los cuales ha sido atendido previamente por el médico de atención primaria. Todos los pacientes que acuden al servicio de urgencias hospitalarias volverían a visitar posteriormente al médico de atención primaria. Menos del 1% de los pacientes que acuden a urgencias son hospitalizados.

Según un estudio realizado en la población laboral española¹⁷, el promedio anual de días de ausencia al trabajo es de 4,5, y la gripe es la primera causa de incapacidad transitoria (excluidas las bajas por maternidad)¹⁷. Este promedio de días de ausencia fue el utilizado en el escenario base. Los costes unitarios de los recursos directos e indirectos implicados en el modelo se muestran en la tabla 2.

Resultados del modelo en el escenario base

En la tabla 3 y la figura 1 se muestran los resultados del análisis de costes y beneficios en términos de ahorro del programa de vacunación en el escenario

Tabla 2. Costes unitarios de los recursos directos e indirectos contemplados en el modelo (€)

Concepto	Coste medio (€)
Programa de vacunación	
Visitas al médico ^a	
Otros especialistas	18,76
Enfermería	10,07
Vacunación ^a	
Vacuna	6,11
Inyección (desechable)	
Antiséptico	0,22
Algodón (10 g)	0,032
Tirita	0,045
Medicación ^a	
Paracetamol (por 1.000 mg)	0,03
Manejo del paciente con gripe	
Ambulatorio ^a	
Médico de atención primaria	11,46
Médico de atención primaria en el domicilio	24,78
Médico de trabajo	25,99
Hospitalario ^a	
Visitas a urgencias	100,89
Hospitalización medicina interna (por día)	255,16
Pruebas complementarias ^a	
Radiografía torácica	16,4
Ausencia del trabajo	
Coste salarial del trabajador con Seguridad Social/mes ^b	1.827
Coste total diario ^b	61

Fuentes: ^aSoikos, 2003; ^bInstituto Nacional de Estadística (INE), 2003, disponible en: <http://www.ine.es>

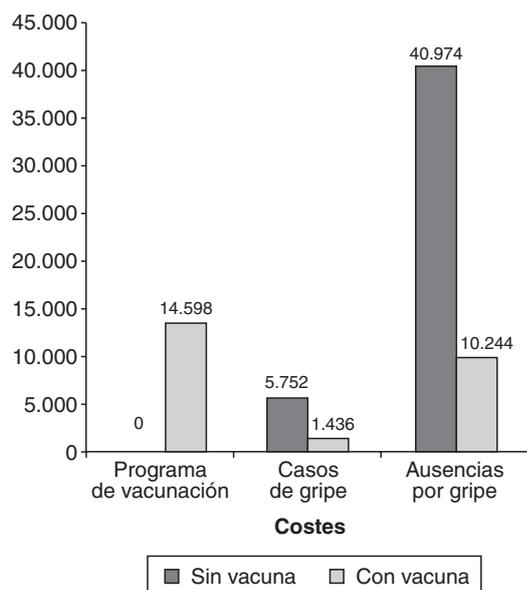
base, considerados los supuestos definidos. En una empresa de 1.000 trabajadores, el programa supondría un beneficio social neto de algo más de 35.000 euros al año (20 euros por trabajador). El 87,7% correspondería al ahorro en términos de pérdidas evitadas de productividad (recursos indirectos) y el 12,3% al ahorro en términos de uso de recursos sanitarios directos.

Tabla 3. Resultados de costes del programa de vacunación, de los casos de gripe y de las ausencias laborales con y sin programa de vacunación y costes diferenciales en el escenario base (€)

Capítulo de coste	Sin vacuna	Con vacuna	Diferencia
Programa de vacunación	0,0	14.598,0	14.598,0
Casos de gripe	5.752,5	1.438,1	-4.314,4
Bajas por gripe	40.974,0	10.243,5	-30.730,5
Coste total directo	5.752,5	1.438,1	-4.314,4
Coste total indirecto	40.974,0	10.243,5	-30.730,5
Total coste	46.726,5	11.681,6	-35.044,9
Coste por trabajador	46,7	11,7	-35,0

Fuente: elaboración propia a partir de las tablas 1 y 2 y los datos de efectividad y absentismo descritos en el texto.

Figura 1. Resultados de costes del programa de vacunación, de los casos de gripe y de las ausencias laborales con y sin programa de vacunación (€).



Análisis de sensibilidad

Para el análisis de sensibilidad se consideró que la incidencia de gripe anual podría variar entre un 1 y un 25%. Se estableció un rango de efectividad de la vacuna entre el 50 y el 90%, y para los días de ausencia del trabajo en el caso del trabajador por gripe el valor se hizo variar entre 1 y 7 días en promedio.

En la tabla 4 se muestran los resultados en cada escenario. Las variables que más repercuten sobre los resultados del modelo son la incidencia de gripe y los días de ausencia del trabajo. En el caso de la incidencia, el umbral se sitúa en el 6% anual, por debajo del 7,8% notificado cada año¹⁰; es decir, en los años con una incidencia superior al 6%, el programa de vacunación producirá ahorros. En cuanto a la ausencia del trabajo, el umbral se sitúa en 1,5 días. En los casos en que los trabajadores con gripe se ausenten más de 1,5 días, como promedio, el programa de vacunación producirá ahorros.

Discusión

En una reciente revisión³³ de 11 estudios a escala internacional que analizan el coste y los beneficios de la vacuna contra la gripe, se expone que 3 de ellos han

mostrado que los costes exceden los beneficios y los 8 restantes han mostrado que los beneficios al menos duplican (incluso triplican) a los costes. Estas conclusiones no pueden extrapolarse directamente a España, debido a que puede haber diferencias en la epidemiología de la enfermedad, en la estructura del Sistema Nacional de Salud (SNS) y en el sistema de provisión de cuidados y el manejo de la enfermedad, así como en los costes de los recursos sanitarios y la estructura del mercado laboral. Sin embargo, los resultados del presente análisis de costes y beneficios en términos de ahorro muestran que la implantación de un programa de vacunación en el entorno laboral español puede comportar beneficios que superen a los costes, especialmente en el ahorro derivado de la disminución del absentismo laboral; estos resultados están de acuerdo con la mayor parte de estudios de análisis coste-beneficio publicados^{35,36}.

Una de las limitaciones del presente artículo es el hecho de que la búsqueda de la bibliografía se ciñó a la base de datos Pubmed Medline, por lo que hay algunas fuentes de información, sobre todo locales, no indexadas en dicha base de datos que pueden haberse omitido.

El método de análisis utilizado sería el más adecuado para comparar los efectos positivos y negativos de dos o más opciones (mutuamente excluyentes)³⁷, cuyos principales beneficios pueden expresarse en términos de ahorro de costes. Aunque una de las limitaciones del modelo radica en el hecho de tener que utilizar diversas fuentes de información para nutrirlo, fue necesario emplear esta metodología dada la ausencia de un estudio prospectivo empírico comparativo, en la práctica clínica habitual en España, de los efectos sobre la salud y los recursos de implantar un programa de vacunación respecto a no implantarlo.

Además, las decisiones consensuadas por grupo de investigación con representación de las diversas especialidades deberían intentar que los supuestos del modelo fueran realistas y reflejaran la práctica habitual, aunque no estén exentas de limitaciones.

En cuanto a la incertidumbre de los valores del modelo, el análisis de sensibilidad de sus principales va-

Tabla 4. Resultados de ahorros de costes para la cohorte de 1.000 trabajadores según variaciones en los valores mínimos y máximos de incidencia de gripe, efectividad de la vacuna y días de ausencia laboral con gripe (€)

Parámetros (valor en escenario base)	Valores		Ahorro con la vacuna (€)		
	Mín.	Máx.	Mín.	Máx.	Variación
Incidencia (15%)	1%	25%	-12.262	43.810	56.072
Efectividad (75%)	50%	90%	8.765	27.456	18.691
Ausencia del trabajo (4,5)	1	7	-3.455	37.519	40.974

riables con amplios rangos ha permitido evaluar su consistencia y proporcionar resultados para utilizar las conclusiones en diversos entornos de España. Las variables umbral de incidencia y absentismo laboral indican que los resultados del modelo se mantienen en prácticamente todos los escenarios realistas que puedan darse en la práctica habitual.

Es preciso señalar que la estimación de ahorro de este estudio se puede considerar conservadora, ya que tanto el ahorro en recursos directos como indirectos estaría infraestimado. Por ejemplo, entre los recursos directos asociados al tratamiento de la gripe no se ha contemplado la utilización de antibióticos por no estar indicados, a pesar de que en España, en el curso 1999-2000, se prescribieron 1.405.010 unidades de estos fármacos a pacientes que consultaron por presentar esta enfermedad^{38,39}, lo que puede contribuir a aumentar las resistencias. Por tanto, la vacunación podría contribuir a reducir el problema de las resistencias a los antibióticos.

Es probable que también se hayan infraestimado los beneficios del programa de vacunación sobre el consumo de recursos indirectos. La proporción de costes indirectos asociados a la gripe en la cohorte de no vacunados es del 87,6%, similar a la descrita en otros estudios, que indican que los costes indirectos pueden llegar a representar el 80-90% de los costes globales⁴⁰. No obstante, en el presente estudio no se han estimado las pérdidas de productividad al margen del absentismo laboral, por actividad reducida en el trabajo, cuando la persona trabaja pese a tener la enfermedad o cuando se reincorpora a su actividad habitual. Según algunas publicaciones internacionales, la gripe se asocia con aproximadamente 6 días de actividad reducida tras la ausencia del trabajo, por lo que el ahorro mediante el programa de vacunación podría ser superior al descrito en este análisis⁴¹.

Otro aspecto relevante es el nivel de cobertura vacunal real que se conseguiría en la práctica. Puede pensarse que si la cobertura efectiva es más baja (p. ej., porque algunos trabajadores se niegan a ser vacunados), los costes y beneficios del programa se verían alterados. El impacto que tendría una cobertura más baja del 100% es similar al que tendría si la vacuna contra la gripe fuera menos efectiva que en el escenario base. Así, el análisis de sensibilidad de la efectividad de la vacuna permite ya hacerse una idea de que una reducción en la cobertura vacunal reduciría también los beneficios obtenidos mediante el programa.

Una limitación de este estudio, como de otros muchos realizados en el entorno español, es que, en ausencia de una lista oficial de costes o tarifas que puedan utilizar todos los investigadores que elaboran estudios de evaluación económica, hay que confiar en datos de costes y precios publicados. En este caso, la revisión de las publicaciones de costes se hizo mediante la base de datos de costes sanitarios de Soikos, que

podría no contener todos los datos publicados hasta el momento en España en cuanto a costes. Asimismo, la metodología de extracción de dichos costes puede variar según los estudios, por lo que los precios utilizados no son siempre homogéneos. Por otro lado, la base de datos tiene algunas limitaciones en cuanto a las fuentes de determinados ensayos, y no es de acceso gratuito, lo que por definición no ayuda a su reproducibilidad. Sería interesante avanzar en España, tal como se ha hecho en otros países, como Canadá, hacia la consecución de una lista común de precios y costes que permitiera comparar todas las evaluaciones económicas realizadas en nuestro país.

En conclusión, los resultados del estudio ponen de relieve la importancia de la prevención de la gripe desde la perspectiva social, debido al alto coste que comporta anualmente. Sería conveniente la realización de estudios empíricos en condiciones reales para conocer qué variables de la estructura empresarial y laboral pueden incidir en mayor medida en el ahorro y los costes del programa, para evaluar el impacto de este tipo de programas de vacunación.

Agradecimientos

Este estudio ha recibido el apoyo económico de Sanofi Pasteur MSD.

Los autores agradecen a los revisores anónimos de GACETA SANITARIA que, con sus comentarios, han enriquecido mucho la información del artículo.

Bibliografía

1. Fleming DM. The impact of three influenza epidemics on primary care in England and Wales. *Pharmacoeconomics*. 1996; 9 Suppl 3:38-45.
2. Farreras P, Rozman C, editors. *Medicina interna*. 14.ª ed. Madrid: Ediciones Harcourt; 2000; p. 2831.
3. Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerg Infect Dis*. 1999;5:659-71.
4. Webster RG. 1918 Spanish influenza: the secrets remain elusive. *Proc Natl Acad Sci*. 1999;96:1164-6.
5. Vidal J. La gripe, un problema pendiente. *Med Clin (Barc)*. 1991;96:60-2.
6. Almuzara I. Análisis económico del coste de la gripe aplicado a la provincia de Huesca. *Rev San Hig Pub*. 1987;61:1017-28.
7. Monto AS. Individual and community impact of influenza. *Pharmacoeconomics*. 1999;16 Suppl 1:1-16.
8. Vidal J. La gripe, un problema pendiente. *Med Clin (Barc)*. 1991;96:60-2.
9. Fukuda K, Bridges CB, Brammer TL, Izurieta HS, Cox NJ. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1999;48:1-28.
10. Instituto Nacional de Estadística 2003. Base de datos tempus. Resultados de 1999 [citado Dic 2003]. Disponible en: <http://www.ine.es>

11. Szucs TD. Influenza: the role of burden of illness research. *Pharmacoeconomics*. 1999;16:27-32.
12. Nguyen-Van-Tam. Zanamivir for influenza: a public health perspective. *BMJ*. 1999;319:655-6.
13. Cox NJ. Influenza. *Infect Dis Clin North Am*. 1998;12:27-38.
14. Mauskopf JA, Cates C, Griffin AD. A pharmacoeconomic model for the treatment of influenza. *Pharmacoeconomics*. 1999;16:73-84.
15. Levy E. French economic evaluations of influenza and influenza vaccination. *Pharmacoeconomics*. 1996;9:62-6.
16. Szucs T. The socio-economic burden of influenza. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44:11-5.
17. Buitrago F, Lozano L, Fernández Lozano C, Bonino F, Candela M, Altimiras J. Incapacidad temporal entre profesionales administrativos y enfermeras. *Gac Sanit*. 1993;7:190-5.
18. Wide JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomised trial. *JAMA*. 1999;281:908-13.
19. Bridges CB, Thomson WW, Meltzer MI, Revé GR, Talamonti WJ, Cox NJ, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomised controlled trial. *JAMA*. 2000;284:1655-63.
20. Rudenko LG, Arden NH, Grigorieva E, Naychin A, Reksin A, Klimov AI, et al. Immunogenicity and efficacy of Russian live attenuated and US inactivated influenza vaccines used alone and in combination in nursing home residents. *Vaccine*. 2000;19:308-18.
21. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy working adults. *N Engl J Med*. 1995;333:889-93.
22. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de Salud de la SEMFYC: calendario vacunal del adulto [en línea] PAPPS-SEMFyC, 2003 [citado 2 Feb 2004]. Disponible en: http://www.papps.org/publicaciones/calendario_vacunal.pdf
23. Circular 2001. Campaña de vacunación antigripal 2001-2002. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia, Consellería de Sanidade, Dirección Xeral de Sanidade Pública; 2001.
24. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Guidelines for the economic evaluation of pharmaceuticals. Ottawa: CCOHTA;1998.
25. Koopmanschap MA, Rutten FF, Van Ineveld BM, Van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Economics*. 1995;14:171-89.
26. SOIKOS. Base de datos de costes sanitarios. Barcelona: Centro de estudios en Economía de la Salud y Política Social; 2003.
27. CGCOF: Base de datos de Medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: www.portalfarma.com
28. INE.es [en línea]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2004 [citado 28 Feb 2005]. Disponible en: <http://www.ine.es>
29. Hanke W. Efficacy of vaccination against influenza among working people- results of epidemiological studies. *Med Pr*. 2000;51:475-84.
30. Ng TP, Pwee KH, Niti M, Goh LG. Influenza in Singapore: assessing the burden of illness in the community. *Ann Acad Med Singapore*. 2002;31:182-8.
31. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, Reeve GR, Talamonti WJ, Cox NJ, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284:1655-63.
32. Chilbek R, Beran J, Splino M. Effectiveness of influenza vaccination in healthy adults: a fourfold decrease in influenza morbidity during one influenza season. *Epidemiol Mikrobiol Immunol*. 2002;51:47-51.
33. 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.
34. Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine*. 2003;21:1769-75.
35. Levy E, Levy P. Anti-influenza vaccination for active persons (25-64): a cost-benefit study. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 1992;40:285-95.
36. Campbell DS, Rumley MH. Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. *JOEM*. 1997;39:408-14.
37. Badia X, Rovira J, editores. Introducción a la evaluación económica de medicamentos y otras tecnologías sanitarias. Madrid: Luzán S.A.; 1995.
38. International Marketing Services. Estudio de prescripciones médicas. Madrid: IMS Ibérica, S.A.; 1999.
39. Inglada L, Eiros JM, Ochoa C, Vallano A, Armadans LI, Vidal JB, et al. Prescripción antibiótica en las infecciones respiratorias agudas del adulto: su variabilidad e idoneidad en diez hospitales españoles. *Rev Clin Esp*. 1999;199:59-65.
40. Smith A. The socio-economic aspects and behavioral effects of influenza. En: Wood C, editor. *Influenza: strategies for prevention*. London: Royal Society Medicine; 1988.
41. Brouwer WB, Koopmanschap MA, Rutten FF. Productivity losses without absence: measurement validation and empirical evidence. *Health Policy*. 1999;48:13-27.