



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Influència de l'ocupació sobre el risc d'infecció i hospitalització pel virus de la grip A(H1N1)pdm09

Jesús Pujol Salud



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – Compartir Igual 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – Compartir Igual 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0. Spain License.**

TESI DOCTORAL

INFLUÈNCIA DE L'OCUPACIÓ SOBRE EL RISC D'INFECCIÓ I D'HOSPITALITZACIÓ PEL VIRUS DE LA GRIP A(H1N1)PDM09.

JESÚS PUJOL SALUD

DEPARTAMENT DE MEDICINA.

FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT.

UNIVERSITAT DE BARCELONA.

DIRECTORS:

DRA. ÀNGELA DOMÍNGUEZ GARCIA

DR. PERE GODOY GARCIA



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

INFLUÈNCIA DE L'OCUPACIÓ SOBRE EL RISC D'INFECCIÓ I D'HOSPITALITZACIÓ PEL VIRUS DE LA GRIP A(H1N1)PDM09.

Per obtenir el títol de doctor per la Universitat de Barcelona

JESÚS PUJOL SALUD

Directors:

Àngela Domínguez Garcia

Pere Godoy Garcia

Programa de doctorat Medicina

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona

2016

**“The single biggest threat
to man's continuation performance on the planet
is the virus”**

“La principal amenaça per a
la continuïtat de l' home al planeta
són els virus”

Joshua Lederberg

Premi Nobel de Medicina, 1958

Agraïments

L'explicació de com un metge de família, pare de família nombrosa, que treballa a temps complet en un centre d'atenció primària i que fa guàrdies, arriba a culminar la seva tesi doctoral, radica en tot el que les persones que ara mencionaré han posat de la seva part i a les que dec el meu més immens agraïment.

En primer lloc gràcies, Ángela Domínguez, la meva directora de tesi, per la teva descomunal energia, per no deixar-me mai, per ajudar-me tant, tant i tant. Per la teva admirable professionalitat i pels teus coneixements de salut pública que has posat sempre damunt la taula i m'has mostrat sense considerar-me mai diferent ni inferior i dels que he après tant.

Gràcies Pere Godoy per la teva entranable generositat. Tu em vas animar a començar aquesta tesi i m'has acompanyat amb la teva presència ferma i constant en aquest apassionant camí. Gràcies per la teva clarividència a l'hora de triar com havíem de redactar tal o qual cosa per a que aconseguíssim, tal com ha estat al final, publicar els dos articles.

Ho he de repetir, gràcies un cop més Ángela i Pere, al vostre costat mai se'm va passar pel cap ni per un instant que aquesta tesi no podria arribar a terme.

Gràcies Núria Soldevila. Espectacular estadística del CIBERESP que ha estat capaç de generar taules i calcular estadístics d'ara per d'aquí a dos minuts, una autèntica fada de l'estadística.

Gràcies a tots els altres membres del CIBERESP per tenir la idea i el coratge de realitzar l'estudi de cassos i controls de la grip A(H1N1)pdm09 a Espanya.

Gràcies Josep, Jose, Mar, Martabet, Míriam i Marc per formar part de l'aventura malgrat no entendre perquè estava fent tants viatges i tantes hores d'ordinador.

Gràcies Miquel Àngel Mayer, Rafa Azagra i Carles Llor per demostrar-me que un bon metge de família també pot ser un bon investigador.

Gràcies Josep, Txema, Domènec, Ramon, Pili, Xavier, Sergi, Rogeli, ... els amics de sempre i sempre presents.

Gràcies Andriy Sukhlyak, Meritxell Moya, Maite Castañ, Nati Rojas i Juliana Porque, per deixar-me tenir la responsabilitat d'acompanyar-vos en el camí d'esdevenir metges de família.

I finalment gràcies a tots els companys i companyes del Centre d'Alta Resolució de Balaguer i de la base del SEM de Balaguer per aguantar els meus viratges anímics i per fer-me el dia a dia tan divertit.

Índex

	Pàgina
Abreviatures	1
1. Introducció	2
1.1. Virus de la grip	3
1.1.1. Història	3
1.1.2. Principals característiques del virus	3
1.2. Formes de presentació de la infecció per virus de la grip	5
1.2.1. Infecció primària	5
1.2.2. Complicacions de la grip	6
1.3. Impacte de la grip a la comunitat	7
1.3.1 Epidèmies estacionals de grip. Morbilitat i mortalitat que ocasionen	7
1.3.2 Pandèmies de grip. Morbilitat i mortalitat que s' ha ocasionat en pandèmies anteriors i en la de 2009-2010	9
1.3.3 Factors de risc per a la infecció i per a l' hospitalització per virus de la grip .	10
1.3.4 La classe social i l' ocupació com a factors de risc per a les malalties transmissibles	11
1.3.5 La classe social i l' ocupació com a factors de risc per a la grip	13
1.4. Prevenció de la grip	15
1.4.1 Vacunació	15
1.4.2 Altres mesures de prevenció	17
2. Hipòtesi	19
3. Objectius	21

4. Resultats	23
4.1 Article 1	24
4.2 Article 2.....	25
5. Discussió	26
5.1 Associació entre ocupació i infecció per virus de la grip	27
5.2 Associació entre ocupació i hospitalització per grip	28
5.3 Efectivitat de la vacuna antigripal	30
5.4 Fortaleses i limitacions de l'estudi	30
6. Conclusions	32
7. Bibliografia	35

Abreviatures

A(H1N1)pdm09: Virus de la grip del tipus A, subtipus (H1N1) causant de la pandèmia de l'any 2009

ARN: Àcid ribonucleic

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CSO-SEE12: Clase Social Ocupacional - Sociedad Española de Epidemiología 2012

H: Hemaglutinina

IC: Interval de confiança

MDR-TB: Tuberculosi resistent a múltiples fàrmacs

MPOC: Malaltia pulmonar obstructiva crònica

N: Neuraminidasa

OMS: Organització Mundial de la Salut

OR: Odds ratio

ORa: Odds ratio ajustada

OSHA: Occupational Safety and Health Administration

RT-PCR: *Reverse transcription polymerase chain reaction*. (Reacció en cadena de la polimerasa prèvia transcriptasa inversa)

SIDA: Síndrome d'immunodeficiència adquirida

VIH: Virus de la immunodeficiència humana/

VIT: Vacuna inactivada trivalent

1. INTRODUCCIÓ

1. Introducció

1.1. Virus de la grip

1.1.1. Història

Al llarg de la història de la humanitat, el virus de la grip s'ha caracteritzat per ser el causant d'epidèmies recurrents de quadre febrils amb afectació de les vies respiratòries. En els darrers 400 anys aquestes epidèmies s'han anat presentant amb una freqüència anual o de com a màxim tres anys. Tot i que el la malaltia no està associada amb cap manifestació clínica característica patognomònica, l'alta taxa d'atac, la naturalesa explosiva de l'epidèmia, i la presència de tos permeten identificar com a epidèmies de grip alguns brots epidèmics que han tingut lloc en el passat. Així, Hirsch¹ va documentar 299 brots epidèmics entre els anys 1173 i 1875. La major pandèmia de la història registrada va ocórrer entre el 1918 i el 1919, l'anomenada grip espanyola provocada pel virus A (H1N1) que va produir més de 21 milions de morts arreu del món².

Wilson Smith va ser el primer en introduir el concepte modern de grip³ arran de l'aïllament del virus de la grip A en fures l'any 1933. El virus de la grip B va ser aïllat per Francis⁴ el 1939, i el virus de la grip C per Taylor⁵ el 1950. El 1936 Burnet descobreix que el virus pot ser conreat en ous de gallina embrionats i a partir d'aquest esdeveniment s'aconsegueix aprofundir en l'estudi de les propietats del virus i el desenvolupament de vacunes inactivades⁶ de les quals no se'n va poder demostrar amb evidència científica l'eficàcia protectora fins als anys 40⁷. L'ús de vacunes vives per a la prevenció de la grip es va aprovar al cap de poc temps de la descoberta de la vacuna inactivada, però la primera presentació de vacuna de virus vius no va ser autoritzada als Estats Units fins al 2003, aproximadament 70 anys més tard.

1.1.2. Principals característiques del virus

Els virus de la grip són partícules de forma esfèrica que medeixen entre 80 i 120 nm de diàmetre.⁸ Un tret característic de les partícules dels virus de la grip és la seva capa externa d'aproximadament 500 espícules que representen la glicoproteïnes de l'embolcall. Els virus de la grip pertanyen a la família *Orthomyxoviridae* i es classifiquen en tres tipus diferents: el virus de la grip A, virus de la grip B i el virus de la grip C. Els virus A i B poden causar brots epidèmics, i el virus de la grip A provoca generalment una malaltia més greu i generalitzada.

El virus de la grip C causa una malaltia més lleu del tracte respiratori superior que es presenta de forma esporàdica⁹.

Hi ha diferències significatives en l'estructura genètica, els hostes, l'epidemiologia i les característiques clíniques entre els diferents tipus de virus de la grip.

Els virus de la grip A i B contenen 8 segments de ARN monocatenari de polaritat negativa. Són virus amb embolcall que tenen proteïnes internes (nucleoproteïna, proteïna de la matriu, M i RNA polimerasa) i proteïnes de membrana (hemaglutinina, H, i neuraminidasa, N) (Figura 1). La proteïna H és la causant de la unió i penetració del virus a les cèl·lules i de la fusió de membranes. La proteïna N li permet travessar la capa mucosa fins arribar a les cèl·lules epitelials del tracte respiratori i permet l'alliberament dels nous virions. Els anticossos dirigits contra la H són protectors i els anti-N disminueixen la disseminació i atenuen la malaltia^{10,11,12}.

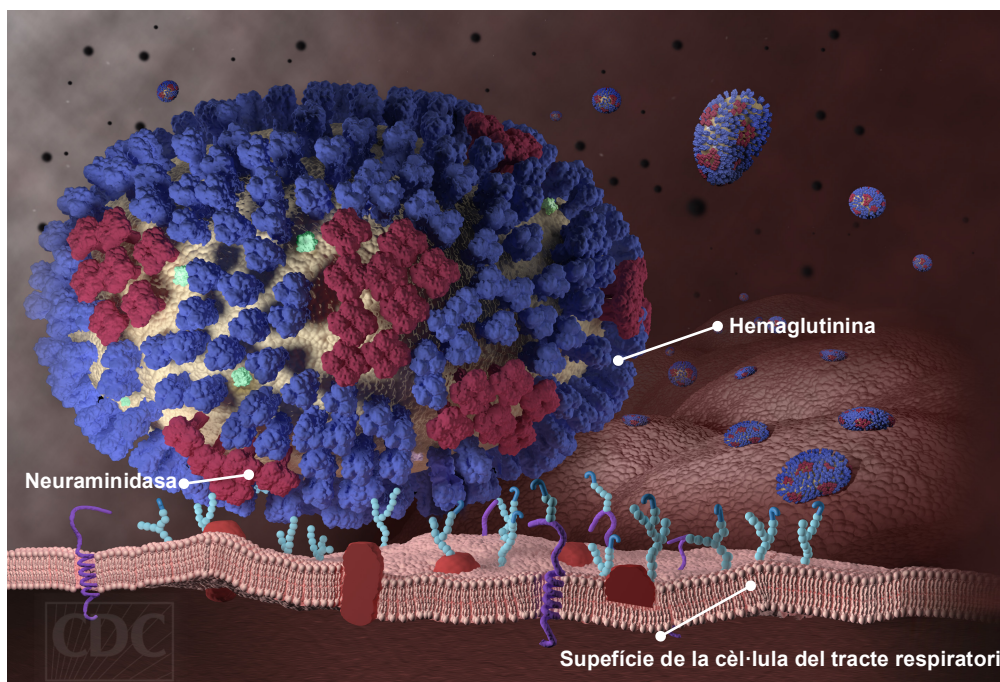


Figura 1: Estructura del virus A(H1N1).

(Font : Centers for Disease Control and Prevention)

Els virus de la grip presenten antígens profunds, nucleoproteïna i proteïna M, específics de tipus. El virus de la grip de tipus A es classifica en subtipus en funció dels seus antígens superficials, hemaglutinina i neuraminidasa¹⁰.

Hi ha dos tipus de variacions antigèniques: les variacions majors i les variacions menors. Les variacions majors (*antigenic shift*), les quals es deuen a recombinació genètica entre virus humans i animals i donen lloc a virus amb noves H o N capaces d'infectar l'home. Aquestes variacions en el subtipus solen associar-se a pandèmies. Les variacions menors (*antigenic drift*) degudes a mutacions puntuals en els gens d'hemaglutinina o neuraminidasa dins del mateix subtipus, donen lloc a noves soques i són causants de les epidèmies interpandèmiques¹³.

Els virus de la grip comparteixen certes característiques com és la presència d'un embolcall de glicoproteïnes derivat de les cèl·lules hoste de gran importància per a l'entrada del virus a les cèl·lules. Són virus ARN d'una sola cadena. La nomenclatura estàndard per al virus de la grip inclou el tipus de virus, el lloc d'aïllament inicial, la designació de la soca i l'any d'aïllament. Per exemple, el virus d'influença A aïllat per Francis d'un pacient a Puerto Rico en 1934 dona la designació de la soca A/Puerto Rico/8/1934. El virus de la grip A es divideixen en subtipus sobre la base de la seva hemaglutinina i de la seva neuraminidasa, per exemple H1N1 i H3N2¹⁴.

1.2. Formes de presentació de la infecció per virus de la grip

La grip és una infecció generalment autolimitada, aguda i febril causada pels virus de la grip tipus A o B que es presenta en brots de diversa gravetat gairebé tots els hiverns. Les taxes d'atac durant els brots poden arribar a ser d'entre el 10% i el 40% durant períodes que poden durar més enllà d'unes sis setmanes. Les manifestacions clíniques més freqüents són la febre, el malestar general i la tos. Dues característiques úniques de la grip són la naturalesa epidèmica de la malaltia i l'elevada mortalitat que ocasiona, que resulta en part de les seves complicacions pulmonars¹⁴.

1.2.1. Infecció primària

La malaltia primària de la grip es caracteritza per l'inici més o menys ràpid de febre, odinofàgia, cefalea, miàlgies, calfreds, anorèxia i fatiga extrema amb tos sovint a partir del primer dia. Els símptomes principals solen durar una mitjana de 7 dies. La presència de tos i la febre són els millors predictors de la malaltia de la grip en adults i nens durant períodes de circulació del virus¹⁵. La febre en general oscil·la entre 38°C i 40°C, però pot ser més alta, i en general té una durada d'entre 3 i 5 dies. La tos és no productiva i és més habitual

que es produeixi una secreció o congestió nasal. El dolor subesternal, la fotofòbia, el dolor abdominal i la diarrea apareixen amb menys freqüència.

La malaltia millora típicament en el termini d'una setmana, però la tos i el malestar poden persistir durant més de dues setmanes. Una minoria dels pacients poden experimentar fatiga durant quatre setmanes o més¹⁶. En els nadons, la manifestació primària pot ser febre d'origen desconegut i una síndrome similar a la sèpsia. En els nens, la febre és sovint més alta que en els adults i en ocasions provoca vòmits i convulsions febrils¹⁷. La febre, el dolor abdominal, la diarrea i altres complicacions com la miositis, el crup (traqueobronquitis) i les otitis mitjanes també es produeixen amb més freqüència en els nens. En els ancians, la febre pot estar absent, i poden presentar símptomes com l'anorèxia, l'astènia, o l'estat confusional^{18,19}.

1.2.2 Complicacions de la grip

Tant els ancians com els nens tenen risc de desenvolupar complicacions greus, així com també les persones que presenten determinades comorbiditats^{10,20,21,22}. Les complicacions greus més comuns de la grip inclouen l'exacerbació de malalties pulmonars i cardiopulmonars cròniques, com la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), l'asma o la insuficiència cardíaca congestiva, i el desenvolupament de pneumònia bacteriana en general associada a *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* o pneumònia vírica primària ocasionada pel propi virus de la grip^{23,24,25,26,27}, que es presenta rarament però que sovint és fatal.

En les pandèmies de 1918-1919 i 1957-1958, alguns casos de pneumònia viral es van associar amb valvulopaties cardíques (estenosi mitral de causa reumàtica) i amb l'embaràs^{28,29,30}. Durant la pandèmia de grip H1N1 de 2009, les dones embarassades i les dones puerperes dins de 2 setmanes després del part presentaven un major risc de contraure formes greus que van requerir hospitalització i van representar el 6-10% dels pacients hospitalitzats o que van morir^{31,32,33,34}. Altres factors de risc, que en el moment actual encara no es coneixen prou bé, i que van predisposar a complicacions durant la pandèmia de 2009 van ser l'obesitat mòrbida^{35,36,37}, i determinat origen racial o ètnic (per exemple, els indis americans nadius d'Alaska, els pobles de les Primeres Nacions, els aborígens australians i els afroamericans)^{38,39,40,41,42}.

Durant la pandèmia de grip H1N1 de 2009, la síndrome clínica que va causar més incidència d'hospitalització va ser la pneumonitis viral difusa, que en la majoria de casos va

suposar l'exacerbació de malalties cròniques respiratòries^{43,44,45} com l'asma, la MPOC, o les cardiopaties. De les comorbiditats subjacents esmentades, una o més estaven presents en el 50-80% dels adults i els infants que van haver de ser hospitalitzats^{46,47}.

La síndrome de Reye associada a la grip s'ha diagnosticat principalment en nens amb infecció pel virus de la grip B, però també s'ha observat en nens amb infecció pel virus de la grip A^{48,49,50,51}. La incidència de la síndrome de Reye ha disminuït dràsticament als Estats Units a partir de 1980 després de les advertències respecte a l'ús de l'àcid acetilsalicílic per tractar els nens però l'associació de la síndrome de Reye amb la grip segueix sent incerta⁵⁰.

La miocarditis i pericarditis van ser documentades durant la pandèmia del 1918-1919 per presentar-se en associació amb la grip, però des de llavors s'han registrat pocs casos. També s'han donat casos de miositis amb rabdomiòlisi i mioglobinúria, però no són gaire habituals^{52,53}. Als Estats Units, durant les epidèmies de grip estacional recents i la pandèmia de grip H1N1 de 2009, *Staphylococcus aureus* va ser el coagent patògen més comú entre els nens que van morir de complicacions de la grip, sovint amb coinfeccions per *Streptococcus pneumoniae*^{54,55}. També s'han produït casos de xoc tòxic associat amb la infecció estafilocòccia apareguda després de la infecció pel virus de la grip.

Els nens poden desenvolupar una grip fulminant amb o sense encefalopatia i/o invalidesa crònica associada a la grip^{56,57,58}. Les malalties neurològiques i/o neuromusculars són un factor de risc de complicacions de la grip, i fins i tot de mort^{46,59}.

1.3. Impacte de la grip a la comunitat

1.3.1 Epidèmies estacionals de grip. Morbiditat i mortalitat que ocasionen

Les epidèmies de grip s'associen habitualment a un increment de la morbiditat i la mortalitat. La mesura epidemiològica de l'increment de morbiditat generalment s'expressa a través de la taxa d'excés d'hospitalitzacions i morts a causa de pneumònia o d'infeccions associades a la grip durant l'epidèmia. Per fer una estimació de la mortalitat atribuïble a la grip i a la pneumònia relacionada amb la grip durant els períodes d'activitat epidèmica es comparen les morts registrades amb una base estacional derivada d'un model de regressió de sèries temporals. D'aquesta manera es pot calcular l'excés de mortalitat atribuïble a la grip.

En general, la mortalitat és més alta els anys en què predomina la grip A(H3N2)⁶⁰, però el virus de la grip B i, en menor mesura, els virus A(H1N1) també poden estar associats amb

un excés de mortalitat. Donat que no totes les morts relacionades amb la grip es manifesten en forma de pneumònia, les estadístiques de mortalitat per pneumònia i pneumònia derivada de la grip probablement subestimen el veritable impacte de la grip⁶¹. Les estadístiques de mortalitat per totes les causes que es produeixen en excés sobre una línia basal durant períodes d'activitat epidèmica de grip, encara que menys precises que les morts relacionades amb pneumònia i grip, probablement siguin un reflex més exacte de l'impacte de la grip sobre la mortalitat de les poblacions afectades per les epidèmies gripals. Estimacions recents suggereixen que als Estats Units poden atribuir-se a la grip al voltant de 51.000 morts anuals⁶².

La morbiditat pot ser estudiada mitjançant tècniques similars a les comentades per a la mortalitat⁶³. Les dades de Tecumseh Community Health Study⁶⁴ s'han utilitzat per fer una estimació de la morbiditat causada per la grip, i concretament s'ha estimat que la grip és responsable d'un excés de malalties respiratòries xifrat en 13,8-16,0 milions de casos als Estats Units entre les persones menors de 20 anys d'edat i de 4,1 a 4,5 milions en adults⁶³. Gran part de l'impacte de la grip està relacionada amb el malestar i la consegüent incapacitat que produeix, fins i tot en els joves sans. S'ha estimat que un cas típic de grip, de mitjana, s'associa amb 5 a 6 dies d'afectació de l'estat general, 3 a 4 dies d'allitament, i al voltant de 3 dies de treball o activitat acadèmica perduts⁶⁵. Els costos mèdics directes que ocasiona la malaltia suposen només al voltant del 20% de les despeses totals que genera un cas de grip. Una proporció important (del 30% al 50%) de l'impacte econòmic el causa la pèrdua de productivitat⁶⁶. En un estudi, la grip en nens en edat escolar va donar lloc a 37 dies de classes perdudes i 20 dies de treball perdut pels pares per cada 100 casos⁶⁷. La grip també s'associa amb una disminució de rendiment en el treball en adults⁶⁸ i amb la reducció dels nivells d'autonomia personal per a les activitats de la vida diària en ancians⁶⁹.

La distribució de la incidència i de la mortalitat de grip segons edat mostra una corba en forma de U. Les taxes d'atac són generalment més altes en els joves, mentre que la mortalitat és generalment més alta en els ancians⁷⁰. L'excés de morbiditat i mortalitat són especialment elevades en les persones afectades per condicions mèdiques de risc (les malalties cardiovasculars i les afeccions pulmonars com l'asma, entre d'altres), o que requereixin atenció mèdica regular a causa d'una malaltia crònica metabòlica, disfunció renal, hemoglobinopaties o immunodeficiència i en individus amb malalties neurològiques en les que la capacitat de drenatge de les secrecions de les vies respiratòries estigui disminuïda.

1.3.2 Pandèmies de grip. Morbiditat i mortalitat que s' ha ocasionat en pandèmies anteriors i en la 2009-2010

Abans de la pandèmia de grip de 2009-2010 s'han produït tres pandèmies de grip des de 1918, cadascuna amb característiques diferents. Durant la pandèmia de 1918-1919 es va produir una taxa d'atac i una mortalitat molt elevades^{71,72} de manera que algunes persones que no tenien símptomes a primera hora del dia, havien mort entrat el vespre. La majoria dels afectats però, no morien a causa de la grip, sinó per complicacions causades per bacteris, com la pneumònia pneumocòccica⁷³. Aproximadament del 20% a 40% de la població arreu del món va emmalaltir i s'estima que al menys 21 milions de persones van morir a tot el món. A diferència d'anteriors pandèmies i brots de la grip estacional, la pandèmia de grip de 1918 va produir una elevada mortalitat entre els adults sans. De fet, les taxes de malaltia i mortalitat van ser més altes entre els adults de 20 a 50 anys d'edat. Les raons per les quals es va produir aquest fet segueixen sent desconegudes⁷⁴.

Al febrer de 1957, un nou virus de la grip es va identificar a l'Extrem Orient. La immunitat en front a aquest soca de virus era poc comú en persones menors de 65 anys. En previsió d'una pandèmia es va iniciar la producció de vacunes que va començar a finals de maig de 1957, i estava disponible en quantitats limitades a l'agost de 1957. L'estiu de 1957, el virus va arribar als Estats Units en forma de petits brots. Quan els nens van tornar a l'escola a la tardor, la malaltia es va propagar a les aules i la van portar a casa a les seves famílies. Les taxes d'infecció van assolir el seu punt màxim entre els nens en edat escolar⁷⁴, els adults joves i les dones embarassades a l'octubre de 1957. Al desembre de 1957, el pitjor semblava haver acabat. No obstant això, una altra onada de la malaltia es va produir al gener i febrer de 1958. Aquest és un exemple del potencial "segona onada" de les infeccions que poden ocórrer durant una pandèmia. La majoria de les morts per grip estaven relacionades amb la pneumònia i van ocórrer entre setembre de 1957 i març de 1958. Tot i que la pandèmia de 1957 no va ser tan devastadora com la pandèmia de 1918, al voltant de 69800 persones als Estats Units van morir. Els ancians van presentar les taxes de mortalitat més altes.

A principis de 1968 es va detectar un nou virus de la grip a Hong Kong. La malaltia causada per aquest virus no es va estendre als Estats Units fins al desembre de 1968 i les morts van aconseguir el seu punt màxim entre el desembre de 1968 i el gener de 1969. Els majors de 65 anys eren més propensos a morir. El nombre de morts entre setembre de 1968 i març de 1969 va ser de 33800 i per tant, es pot dir que va ser la pandèmia de grip més lleu del segle XX. El mateix virus va tornar a circular el 1970 i el 1972⁷³.

1.3.3 Factors de risc per a la infecció i per a l' hospitalització per virus de la grip

Els factors de risc per a la infecció de la grip es podrien resumir esmentant els grup de població més jove i les persones amb circumstàncies personals que suposin un elevat nombre de contactes amb d'altres individus potencialment infectats per la grip o individus amb circumstàncies personals que comportin romandre durant períodes de temps perllongats en llocs on sigui probable tenir contacte amb persones amb grip^{75,76}.

Els factors de risc per a les complicacions de la gripals nens i adolescents són¹⁴:

1. L'edat inferior a 4 anys.
2. Els nens amb patologies respiratòries cròniques (incloent l'asma), malalties cardiovasculars (excepte hipertensió), renals, hepàtiques, hematològiques, o trastorns metabòlics (incloent la diabetis mellitus).
3. Els nens immunodeprimits, incloent els nens infectats amb el virus de la immunodeficiència humana i aquells que prenen medicaments immunosupressors.
4. Els nens amb alguna malaltia que pugui comprometre la funció respiratòria o el maneig de les secrecions respiratòries que poden augmentar el risc d'aspiració bronquial (per exemple, disfunció cognitiva, lesions de la medul·la espinal, trastorns convulsius o altres trastorns neuromusculars).
5. Els nens que estan rebent teràpia amb àcid acetilsalicílic de forma continuada i que, per tant, podrien estar en risc de desenvolupar la síndrome de Reye.
6. Els nens que resideixen en centres d'atenció per a patologies cròniques.
7. Les adolescents que estaran embarassades durant la temporada de grip.

Els adults amb major risc de complicacions són:

1. Les persones de ≥ 65 anys.
2. Les dones que estaran embarassades durant la temporada de grip.

3. Les persones amb patologies respiratòries cròniques (incloent asma), malalties cardiovasculars, renals, hepàtiques, hematològiques, o trastorns metabòlics (incloent diabetis mellitus).
4. Les persones que pateixen immunosupressió (incloent immunosupressió causada per medicació o per infecció pel virus de la immunodeficiència humana).
5. Les persones amb qualsevol malaltia que pugui comprometre la funció respiratòria o el maneig de les secrecions respiratòries, en els que està augmentat el risc d'aspiració bronquial.
6. Les persones amb obesitat definida com un índex de massa corporal superior a 40.
7. Els residents de llars d'avis i altres centres d'atenció a malalties cròniques.

1.3.4 La classe social i l'ocupació com a factors de risc per a les malalties transmissibles

Entre els factors de risc de contraure malalties infeccioses, els factors socials suposen una matèria d'interès particular a causa de la creixent complexitat de la realitat social. Aquest no és un fenomen nou. Els factors de risc socials de les malalties infeccioses han estat un tema de gran preocupació per a la salut pública des de principis del segle XX i es van analitzar amb intensitat a partir de la Primera Guerra Mundial. La salut pública moderna es va originar durant aquest període, fins i tot abans del descobriment de microorganismes específics com a agents infecciosos⁷⁷.

Els factors socials com la pobresa, materialitzats en la desnutrició, la deficiència en l'aportació d'aigua, els habitatges insalubres, i les ocupacions més potencialment relacionades amb l'adquisició d'infeccions, van anar adquirint cada cop més protagonisme en l'estudi dels riscos d'emmalaltir a causa d'infeccions⁷⁸.

Les variables d'exposició o determinants a estudiar com a factors de risc social són diverses i poden donar peu a múltiples models d'anàlisi. En la literatura tradicional trobem l'expressió "variables demogràfiques", que fan referència a l'edat, el sexe, l'estat civil, el lloc de residència, la religió, la raça (ètnia), l'educació, l'ocupació, etc. Moltes d'aquestes variables apareixen en l'epidemiologia descriptiva de les estadístiques de salut convencionals. En l'epidemiologia social moderna, ens trobem amb una visió més diferenciada de factors de risc⁷⁹. Les variables com l'edat, el sexe, l'estat civil, el nombre de fills, o la nacionalitat són de vegades anomenats factors socials horitzontals amb la finalitat de que *a priori* no portin

implícita la idea d'una jerarquia, és a dir, de classes "inferiors" o "superiors". Per contra, hi ha variables verticals vinculades a la idea de la condició social, com l'educació, la professió, el nivell d'ingressos, l'habitatge, i en certa mesura, també la migració. Variables com el gènere, l'ètnia o el lloc de residència poden considerar-se dins de qualsevol de les dues categories segons el context. Les variables que formen part de la visió d'un model vertical són les que podríem considerar com a factors de risc socials en el sentit més estricte, i són les que s'utilitzen per a investigar la influència de la desigualtat social i la injustícia social en relació a les malalties infeccioses.

La mesura d'aquests factors pot aplicar-se tant a l'estudi d'individus com a l'estudi de comunitats. Però hi ha certs factors de risc social, com ara la marginació social o la existència de determinades xarxes o grups socials, i el capital social que són difícils de definir per a persones individualment^{80,81}.

La consideració de l'ocupació com a factor de risc de contraure malalties infeccioses es basa en l'exposició a agents biològics (bacteris, fongs, virus, helmints i protozoos) en el lloc de treball^{82,83}.

Els riscos biològics en l'àmbit laboral es coneixen des de fa més d'un segle, però diversos esdeveniments en l'última dècada com la síndrome respiratòria aguda severa (SARS) i la pandèmia de grip A (H1N1) del 2009, han fet de nou palesa la preocupació dels treballadors per la seguretat en el lloc de treball enfront el possible risc d'emmalaltir⁸⁴. Al llarg de les dues últimes dècades, el contagi d'origen ocupacional de l'hepatitis B, el virus de la immunodeficiència humana (VIH), la tuberculosi resistent a múltiples fàrmacs (MDR-TB) i les febres hemorràgiques virals, entre d'altres, han causat morts o malalties en milers de treballadors a tot el món^{85,86}. Aquest risc és particularment alt a Sud-àfrica, on les infeccions entèriques (diarrea), hepatitis B, VIH/SIDA, el paludisme, el xarampió i la tuberculosi són endèmiques en certes àrees⁸⁷.

El lloc de treball és especialment ideal per a la proliferació de microorganismes i la propagació de malalties. Això s'explica perquè la gent passa aproximadament el 90% del seu temps al seu lloc de treball, que acostuma a ubicar-se en edificis tancats⁸⁸. En particular, algunes institucions col·lectives (per exemple, les presons), on els hàbits d'higiene personal (higiene de les mans i cura en pràctiques higièniques en tossir i esternudar) i la ràpida propagació de la malaltia a través dels viatges internacionals (per exemple, les forces armades traslladades a àrees endèmiques) comporten una major probabilitat d'emmalaltir. Això és més evident en les organitzacions en les que les

mesures de control ambientals són precàries i en les que es tolera que els empleats es presentin igualment a la feina tot i estar malalts⁸⁹.

1.3.5 La classe social i l'ocupació com a factors de risc per a la grip

Com ja s'ha comentat, està demostrat que les desigualtats socials influeixen en l'aparició de les malalties i causen diferències en la percepció, el progrés i el resultat d'aquests malalties.

En el cas concret de la grip, aquestes diferències poden ser explicades, almenys parcialment, per característiques concretes dels individus, que inclouen molts components com l'educació, el nivell d'ingressos, la possessió de béns materials, els mitjans de subsistència i l'ocupació^{90,91}. Per a l'anàlisi d'aquestes característiques, en salut pública existeix una variable única que esdevé representativa de tots aquests factors i els resumeix en un sol indicador: la classe social^{92,93}.

La classe social basada en l'ocupació és un indicador de la posició socioeconòmica i del comportament relacionat amb la salut. L'ocupació és una característica individual de gran utilitat per mesurar la classe social i és un indicador que s'ha mostrat millor que l'educació en estudis que comparen variables com ara la mortalitat o els estils de vida⁹⁴.

Una classificació basada en l'ocupació és una forma d'identificar factors inherent de l'estructura dels models socials⁹⁵. Seguint aquest argument, és possible que la classificació dels individus en base a la seva ocupació pugui diferenciar entre grups d'individus amb similars factors clínics i conductuals relacionats amb el risc d'infecció per la grip i les possibles complicacions de la mateixa.

La proposta de classificació de l'ocupació com a mesura de la classe social proposada pel Grupo de Determinantes Sociales de la Sociedad Española de Epidemiología liderat per Domingo-Salvany et al.⁹⁶ es basa en el model d'estratificació de classes socials⁹⁷ confeccionat a partir de la Clasificación Nacional de Ocupaciones que pren la denominació de CSO-SEE12 (Clase Social Ocupacional - Sociedad Española de Epidemiología 2012). És la següent:

- I. Directors i gerents d'establiments de 10 o més assalariats i professionals tradicionalment associats a llicenciatures universitàries.

- II. Directores i gerents d'establiments de menys de 10 assalariats i professionals tradicionalment associats a diplomatures universitàries i altres professionals de suport tècnic. Esportistes i artistes.
- III. Ocupacions intermèdies: assalariats de tipus administratiu i professionals de suport a la gestió administrativa i d'altres serveis.
- IV. Treballadors per compte propi.
- V. Supervisors i treballadors en ocupacions tècniques qualificades.
- VI. Treballadors qualificats del sector primari i altres treballadors semiqualicats.
- VII. Treballadors no qualificats.

Una utilitat addicional de l'ocupació en salut pública és la seva vinculació als riscos de salut laboral. En el camp de les malalties infeccioses, això portaria implícit que algunes ocupacions es comporten de manera diferent en relació a l'exposició ocupacional als virus, al fred, a la qualitat de l'aire respirat i a combinacions de més d'un d'aquests factors.

La grip és una infecció altament transmissible especialment en llocs tancats⁹⁸. El risc d'exposició ocupacional a la grip pot variar depenent del tipus d'activitat que el treballador realitza i la relació d'aquestes activitats a les fonts de la infecció⁹⁹. La infecció també implica costos en termes de la discapacitat laboral que se'n deriva. Els costos directes de la incapacitat temporal i l'absentisme a causa de la infecció gripal a Espanya pugen al voltant de 387.600.000 euros a l'any¹⁰⁰.

Un cas de particular interès de la infecció per grip que ha esdevingut una preocupació fonamental durant les epidèmies estacionals és el cas dels treballadors dels serveis sanitaris, ja que es transmet de les persones amb infecció aguda al personal que desenvolupa la seva activitat professional treballant a prop de les persones infectades¹⁰¹.

Per tal de prevenir l'exposició ocupacional dels diferents grups de treball a la grip pandèmica, el Ministeri de Sanitat espanyol, va publicar un document d'orientació en el qual es van considerar els següents grups ocupacionals d'alt risc d'exposició: treballadors dels serveis sanitaris, treballadors de serveis de seguretat de l'Estat, bombers, treballadors de serveis de protecció civil, treballadors dels establiments penitenciaris i treballadors de centres d'acollida de refugiats i immigrants¹⁰².

El Departament de Treball dels Estats Units d'Amèrica va emetre també un document (OSHA 3327-05R 2009) d'orientació sobre la preparació dels llocs de treball per a una pandèmia de grip¹⁰³ en el que, considerant un marc teòric més ampli va classificar els

principals tipus d'ocupació en quatre nivells de risc d'exposició ocupacional al virus de la grip: *Molt alt risc, Alt risc, Risc mitjà i Risc baix.*

El molt alt risc d'exposició ocupacional inclou els empleats sanitaris encarregats de realitzar procediments que generen aerosols en pacients amb coneixement o sospita d'haver estat infectats pel virus pandèmic (per exemple, procediments d'inducció de la tos, broncoscòpies, alguns procediments dentals o recollida de mostres invasives); per tant, alguns metges o infermeres com els que treballen a gabinets d'endoscòpia i els odontòlegs pertanyien a aquest grup, com també el personal de laboratori encarregat de recollir o manipular les mostres de pacients de la pandèmia coneguts o sospitosos (per exemple, la manipulació de les mostres per a laboratori procedents de pacients amb coneixement o sospita d'haver estat infectats pel virus pandèmic). L'*alt risc d'exposició ocupacional* inclou el personal de suport a l'assistència sanitària que atengui individus amb coneixement o sospita d'haver estat infectats pel virus pandèmic (per exemple, metges, infermeres i altre personal de l'hospital que ha d'entrar a les habitacions dels pacients); els professionals del transport sanitari de pacients coneguts o sospitosos de pandèmia (per exemple, paramèdics d'emergència) i personal que realitzi autòpsies d'individus amb coneixement o sospita d'haver estat infectats pel virus pandèmic o sospitats (per exemple, els empleats de dipòsits de cadàvers i mortuoris). El *risc mitjà exposició ocupacional* inclou els empleats que contacten freqüentment amb la població general en llocs com les escoles, els entorns de treball d'alta densitat de població i venedors en grans superfícies. El *risc baix d'exposició ocupacional* inclou els empleats que tenen contacte ocupacional mínim amb públic i amb d'altres companys, per exemple, empleats d'oficina.

1.4 Prevenció de la grip

1.4.1 Vacunació

L'aïllament del virus de la grip al 1933 va permetre la identificació del virus de la grip com a causa de les epidèmies i pandèmies de malalties respiratòries prèvies, i el desenvolupament de vacunes contra la grip en les dècades de 1930 i 1940^{104,105,106,107}.

Durant les epidèmies estacionals, un gran nombre d'infeccions per la grip poden donar-se en tots els grups d'edat. En la majoria de les persones, la grip és una malaltia autolimitada, però com ja hem vist, algunes de les persones infectades poden desenvolupar complicacions secundàries greus. Les malalties que resulten d'aquestes complicacions, sovint requereixen atenció mèdica ambulatoria o hospitalització, contribueixen

substancialment a la pèrdua de temps de treball i d'escola i en ocasions poden col·lapsar els hospitals i els sistemes d'atenció mèdica en general¹⁰⁸, a més d'ocasionar un excés de mortalitat^{109,110}.

La capacitat dels virus de la grip A i B per efectuar canvis graduals en els seus dos antígens de superfície, l'hemaglutinina i la neuraminidasa, complica la vacunació contra la grip estacional.

A mesura que la prevalença d'anticossos de les variants més antigues del virus augmenta en la població, la circulació d'aquestes variants més antigues, prèviament dominants, es va reduint progressivament, la qual cosa permet que les noves variants antigèniques es tornin predominants. Quan la prevalença d'anticossos per a la nova variant augmenta en una població, una altra variant antigènica emergeix i es repeteix el cicle. Aquest procés continu de la deriva antigènica assegura un pool constantment renovat d'hostes susceptibles i l'aparició repetitiva d'epidèmies¹¹¹.

Aquest fet requereix una anàlisi anual dels virus que s'inclouran en la composició de vacuna i condiona que s'hagin de realitzar canvis en la composició de la vacuna. La freqüent aparició de noves variants antigèniques, els canvis resultants en la composició de vacuna, i la curta durada de la immunitat vacunal fan que es requereixi de l'administració anual de les vacunes de la grip^{112,113,114}.

Les vacunes antigripals actualment disponibles es poden classificar en dos grans grups: les vacunes inactivades i les vacunes vives atenuades. La majoria de les vacunes antigripals comercialitzades són vacunes inactivades trivalents (VIT) que estan desenvolupades en ous embrionats. Actualment també està comercialitzada una vacuna antigripal inactivada tetravalent. Aquesta vacuna, a més de les tres soques presents a la vacuna trivalent, té una segona soca de virus B/Yamagata¹¹⁵.

Les soques incloses a les vacunes segueixen les recomanacions de l' Organització Mundial de la Salut '(OMS). Hi ha tres tipus de vacunes antigripals inactivades clàssiques: les vacunes de virus complets (senceres), les vacunes de virus fragmentats (fraccionades) i les vacunes d'antígens de superfície (subunitats). En la majoria de països, les vacunes de virus complets han estat substituïdes per vacunes de virus fragmentats i de subunitats, que són menys reactives. Les vacunes de virus fragmentats (fraccionades) contenen un virus que ha estat dissociat per l'acció d'un detergent. En les vacunes de subunitats, els antígens H i la N s'han purificat encara més, i s'han separat altres components del virus. L'efectivitat d'aquest

tres tipus de vacunes es considera equivalent, però teòricament les dues darreres, més purificades per aconseguir una menor reactivitat, poden resultar menys immunògenes¹¹⁵.

Per augmentar la immunogenicitat d'aquestes vacunes s'han desenvolupat noves formulacions de vacunes inactivades trivalents, catalogades genèricament com d'immunogenicitat reforçada, que contenen adjuvants. Aquestes vacunes s'utilitzen des de fa més d'una dècada i, respecte de les VIT clàssiques, han demostrat produir major immunogenicitat i seroprotecció en persones d'edat avançada, incloses aquelles amb malalties subjacents i les que no tenen títols protectors abans de la vacunació. També han demostrat més protecció clínica i una reducció significativa de les hospitalitzacions per pneumònia¹¹⁵.

La vacunació antigripal té com a objectiu reduir la mortalitat i morbiditat associada a la grip i conseqüentment, l'impacte de la malaltia en la comunitat. Per això, els programes de vacunació hauran d'anar adreçats fonamentalment a protegir les persones que tenen un risc més gran de presentar complicacions en cas de patir la grip, a les que poden transmetre la malaltia a altres que tenen un alt risc de complicacions i a aquelles que, per la seva ocupació, proporcionen serveis essencials a la comunitat. Els Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dels Estats Units van estimar l'efectivitat de la vacunació antigripal en les temporades 2010-2011 i 2011-2012, en un 59%. Desglossada segons tipus de virus, enfront del virus predominant, el virus A(H1N1) pdm09, l'efectivitat estimada va ser del 51%, i del 76% enfront dels virus B (79% per al virus B/Yamagata) L'evolució de l'efectivitat vacunal en els últims 10 anys presenta un perfil variant, amb xifres del 10% en la temporada 2004-2005, del 60% en la de 2010-2011 i del 18% en la de 2014-2015, expressant aquestes variacions les divergències entre la composició de les vacunes antigripals i les soques circulants així com també la dificultat per establir previsions que salvin les limitacions del procés de fabricació a gran escala abans de cada temporada gripal¹¹⁵.

1.4.2 Altres mesures de prevenció

Les principals mesures d'higiene recomanades pels CDC per a la prevenció de la transmissió del virus de la grip són: evitar el contacte proper amb persones que estiguin malaltes, i en cas d'estar malalt, limitar el contacte amb d'altres persones per tal d'evitar contagis. Es recomana romandre a casa quan s'estigui malalt evitant acudir al lloc de treball, l'escola i altres indrets a on pugui haver persones susceptibles¹¹⁶.

També es recomana cobrir-se la boca i el nas amb un mocador d'un sol ús en tossir o esternudar i rentar-se les mans sovint, amb sabó i aigua preferentment i quan no estiguin

disponibles, amb un desinfectant per a mans a base d'alcohol, així com també evitar tocar-se els ulls, el nas o la boca¹¹⁶.

Igualment es donen una sèrie de consells generals sobre hàbits saludables com netejar i desinfectar les superfícies de contacte més freqüent a la llar, treball o escola, especialment quan algú està malalt i dormir les hores necessàries, prendre líquids i mantenir una nutrició adequada¹¹⁶.

2. HIPÒTESI

2. Hipòtesi

Atès que l'ocupació està lligada a la classe social, determinades ocupacions poden suposar un increment en el risc d'infecció i també d'hospitalització pel virus de la grip pandèmica A(H1N1)pdm09. La categorització dels individus de la comunitat en base a la seva ocupació i classe social permetrà observar diferències en la proporció d'infectats i d'hospitalitzats.

Atès que existeixen tipus d'ocupació concrets que per la seva major exposició al contacte amb altres individus tenen més risc de contraure la infecció i ser hospitalitzats, cal esperar que el risc d'infecció i d'hospitalització sigui superior en les persones que desenvolupen aquestes ocupacions.

La vacuna de la grip pot ser efectiva per reduir el risc d'infecció i hospitalització associada a determinades ocupacions.

3. OBJECTIUS

3. Objectius

Objectiu general: Analitzar l'existència i sentit de l'associació entre la classe social (categoritzada pel tipus d'ocupació) i la infecció i hospitalització per grip pandèmica

Objectius específics:

Objectiu específic 1: Analitzar l'existència i sentit de l'associació entre classe social (categoritzada pel tipus d'ocupació) i el risc d'hospitalització per grip A(H1N1)pdm09 en les temporades 2009-2010 i 2010-2011.

Objectiu específic 2: Analitzar l'existència i sentit de l'associació entre classe social (categoritzada pel tipus d'ocupació) i el risc d'infecció pel virus de la grip A(H1N1)pdm09 en les temporades 2009-2010 i 2010-2011.

Objectiu específic 3: Analitzar l'existència i el sentit de l'associació entre classe social (categoritzada pel tipus d'ocupació) i l'estat vacunal enfront de la grip pel virus A(H1N1)pdm09.

Objectiu específic 4: Estimar el risc d'infecció i d'hospitalització per grip A(H1N1)pdm09 en persones que tenen ocupacions considerades de risc perquè desenvolupen la seva activitat laboral en instal·lacions tancades o perquè comporten una exposició continuada o freqüent a individus amb alta probabilitat d'estar infectats.

Objectiu específic 5: Investigar l'efectivitat de la vacuna antigripal per prevenir l'hospitalització i la infecció pel virus de la grip A(H1N1)pdm09 en ocupacions considerades de risc.

4. RESULTATS

4. Resultats

4.1. Article 1

Autors:

Pujol J, Godoy P, Soldevila N, Castilla J, González-Candelas F, Mayoral JM, Astray J, Garcia S, Martin V, Tamames S, Delgado M, Domínguez A; CIBERESP Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group.

Títol:

Social class based on occupation is associated with hospitalization for A(H1N1)pdm09 infection. Comparison between hospitalized and ambulatory cases.

Nom de la revista:

Epidemiology and Infection

Referència:

Epidemiol Infect 2016 144:732-40.

Factor d' impacte: 2,535

Quartil: Q2

Social class based on occupation is associated with hospitalization for A(H1N1)pdm09 infection. Comparison between hospitalized and ambulatory cases

J. PUJOL^{1,2*}, P. GODOY^{1,3,4}, N. SOLDEVILA⁴, J. CASTILLA^{4,5}, F. GONZÁLEZ-CANDELAS^{4,6}, J. M. MAYORAL^{4,7}, J. ASTRAY^{4,8}, S. GARCIA⁹, V. MARTIN^{4,10}, S. TAMAMES^{4,11}, M. DELGADO^{4,12} AND A. DOMÍNGUEZ^{2,4} and the CIBERESP Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group†

¹ *Universitat de Lleida, Departament de Cirurgia, Lleida, Spain;* ² *Departament de Salut Pública, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain;* ³ *Public Health Agency, Generalitat de Catalunya, Barcelona, Spain;* ⁴ *CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain;* ⁵ *Instituto de Salud Pública de Navarra, Pamplona, Spain;* ⁶ *Unidad Mixta 'Infección y Salud Pública' FISABIO-Universidad de Valencia, Spain;* ⁷ *Servicio de Vigilancia de Andalucía, Sevilla, Spain;* ⁸ *Área de Epidemiología, Comunidad de Madrid, Madrid, Spain;* ⁹ *Unidad de Investigación, Hospital Galdakao-Usansolo, Bizkaia, REDISSEC, Spain;* ¹⁰ *Instituto de Biomedicina, Universidad de León, León, Spain;* ¹¹ *Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación, Junta de Castilla y León, Spain;* ¹² *Universidad de Jaen, Jaen, Spain*

Received 8 March 2015; Final revision 20 July 2015; Accepted 23 July 2015

SUMMARY

This study aimed to analyse the existence of an association between social class (categorized by type of occupation) and the occurrence of A(H1N1)pdm09 infection and hospitalization for two seasons (2009–2010 and 2010–2011). This multicentre study compared ambulatory A(H1N1)pdm09 confirmed cases with ambulatory controls to measure risk of infection, and with hospitalized A(H1N1)pdm09 confirmed cases to assess hospitalization risk. Study variables were: age, marital status, tobacco and alcohol use, pregnancy, chronic obstructive pulmonary disease, chronic respiratory failure, cardiovascular disease, diabetes, chronic liver disease, body mass index >40, systemic corticosteroid treatment and influenza vaccination status. Occupation was registered literally and coded into manual and non-manual worker occupational social class groups. A conditional logistic regression analysis was performed. There were 720 hospitalized cases, 996 ambulatory cases and 1062 ambulatory controls included in the study. No relationship between occupational social class and A(H1N1)pdm09 infection was found [adjusted odds ratio (aOR) 0·97, 95% confidence interval (CI) 0·74–1·27], but an association (aOR 1·53, 95% CI 1·01–2·31) between occupational class and hospitalization for A(H1N1)pdm09 was observed. Influenza vaccination was a protective factor for A(H1N1)pdm09 infection (aOR 0·41, 95% CI 0·23–0·73) but not for hospitalization. We conclude that manual workers have the highest risk of hospitalization when infected by influenza than other occupations but they do not have a different probability of being infected by influenza.

Key words: Influenza A, outbreaks, public health, public health emerging infections, vaccination (immunization).

* Author for correspondence: Dr J. Pujol, Pica d'Estats, 14, 4, 4, 25006, Lleida, Spain.

(Email: jesus.pujol@cirurgia.udl.cat)

† Other members of the CIBERESP Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group are given in the Appendix.

INTRODUCTION

The epidemiological pattern of infectious diseases has changed throughout history [1, 2]. Explanations for these changes are usually based on different

alternatives such as the appearance of new aetiological pathogens, climate change, environmental circumstances, improper use of antibiotics and changes in society in relation to behavioural and socio-demographic characteristics [3]. One recent example of this evolution is the emergence of a new strain of influenza virus [A(H1N1)pdm09] in spring 2009, which caused the first pandemic of the 21st century [4, 5].

Socio-demographic factors are conditions that influence the behaviour of infectious diseases [6, 7]. It has been shown that social disparities influence the appearance of the disease and cause differences in its perception, progress and outcome. These differences can be explained, at least partially, by differences in social characteristics, which include many components such as education level, income, material possessions, livelihood means and occupation [8, 9]. For public health analyses, these factors are usually summarized in a single indicator variable, denoted social class [10, 11].

Social class based on occupation is an indicator of socioeconomic position and health-related behaviour. Occupation is a very useful individual feature for social theories which attempt to measure the social classes and is a better indicator than education in studies comparing variables such as mortality or lifestyle [12]. A classification based on occupation is a way of identifying inherent factors of social structure of social models [13, 14].

Following this argument, it is possible that occupation classification might differentiate between groups of individuals with similar clinical and behavioural risk factors of influenza infection, by severity of A(H1N1)pdm09 influenza infection and also to differentiate them according to utilization of health services [15].

Risk factors that lead to hospitalization from influenza can be very different from those associated with the risk of infection by influenza at the community level. Therefore, these two outcomes should be studied separately and, consequently, case-control studies should use two types of controls, influenza community cases or community non-influenza controls, respectively [16].

The aim of this study was to investigate the association between social class (categorized by type of occupation) and the occurrence of A(H1N1)pdm09 infection and hospitalization for two seasons (2009–2010 and 2010–2011).

METHODS

A multicentre study with matched cases and controls was conducted in 36 hospitals and 22 primary-care

centres from seven Spanish regions (Andalusia, Basque Country, Catalonia, Castile & Leon, Madrid, Navarra, Valencian Community) [17]. Cases and controls were recruited between July 2009 and February 2011, and were aged >18 years at the date of inclusion. The minimum number of pairs needed to detect an odds ratio (OR) of 1.5 and assuming a prevalence of the investigated factors in controls of 0.30, a bilateral significance level $\alpha = 0.05$ and a power of $\beta = 0.80$ was 425 using the criteria proposed by Schlesselman [18]. To calculate the risk of infection, ambulatory cases were matched with ambulatory controls and to calculate the risk of hospitalization, hospitalized cases were matched with ambulatory cases.

Selection and matching of ambulatory cases, ambulatory controls and hospitalized cases

An ambulatory case of A(H1N1)pdm09 was considered if reverse transcription–polymerase chain reaction (RT–PCR) was positive for this virus in a suspected case visiting a primary-care centre. Ambulatory controls were people attending a primary-care centre for any reason other than influenza-like illness. Ambulatory cases were matched with ambulatory controls taking into account age (± 5 years), date of diagnosis of the case (± 10 days) and residential province of the case. When several potential controls were available, the selection was made by using a table of random numbers. If an adequate control was not found, the range of the diagnosis date was expanded. A hospitalized case was defined as a patient admitted to hospital for ≥ 24 h with RT–PCR confirmed infection by influenza A(H1N1)pdm09 virus. Hospitalized cases excluded nosocomial infections (determined by onset of symptoms ≥ 48 h after admission to the hospital). Ambulatory cases were matched to hospitalized cases by age (± 5 years), residential province and date of admission to the hospital (± 10 days).

Socio-demographic and pre-existing behavioural and medical variables

For all the subjects included in the study the following demographic and medical variables were obtained: age, marital status, tobacco and alcohol use, pregnancy (for women aged 15–49 years), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic respiratory failure, cardiovascular disease, diabetes, chronic liver

disease, obesity type III (body mass index >40) [19], and treatment with systemic corticosteroids.

Occupational variables

The occupation of the studied population was registered literally and, in order to develop the analyses, it was coded using the indicators of occupational social class postulated by the Working Group of Social Determinants of the Spanish Society of Epidemiology for use in the research and practice of public health in Spain. This classification was based on the National Classification of Occupations of 2011 [20] and a neo-Weberian perspective designated CSO-SEE12 (Clase Social Ocupacional–Sociedad Española de Epidemiología 2012) [14]. The classification and categories are: (1) Directors and managers of businesses with ≥ 10 employees and professions traditionally associated with a university grade; (2) Directors and managers of businesses with <10 workers and professions traditionally associated with a university diploma and other as professional technical support, athletes and artists; (3) Middle occupations (administrative employees and professional support for administrative and other management services); (4) Self-employed; (5) Supervisors and workers in skilled technical occupations; (6) Workers qualified at the primary sector and other workers semi-skilled; and (7) Unskilled workers. These seven categories can be aggregated into six-, five-, three- and two-category classifications [14]. The two-category scheme aggregates categories (1)–(3) in a new category called non-manual workers, and categories (4)–(7) in a manual workers category [14].

This two-category classification was used for the main analyses presented here in order to maximize the statistical power of the study. To perform the classification, the occupation declared by all cases and controls was first assigned to one of the seven categories of the CSO-SEE12 classification and subsequently classified in the manual or non-manual class. Students, housewives and unemployed or handicapped individuals who did not report their last occupation were considered as unclassifiable and were excluded from the analyses.

Vaccination status for cases and controls was assessed by immunization records with an influenza pandemic vaccine, a monovalent vaccine with the A/California/04/2009 (H1N1) strain, in the 2009–2010 season and with a trivalent influenza vaccine

that included the A/California/04/2009 (H1N1) strain in the 2010–2011 season.

Medical variables were obtained from hospital clinical records and primary healthcare centre registers. In hospitalized cases, vaccination status was obtained from hospital records or vaccination cards. If none of these was available, primary healthcare centre registers were consulted. For ambulatory cases and controls, vaccination status was obtained from primary healthcare centre registers or vaccination cards. Behavioural and occupational information was obtained by direct or phone interviews with the patient.

Ethical considerations

All information collected was treated as confidential, in strict compliance with the Spanish legislation on observational studies. The study was approved by Ethics Committees of the hospitals involved. Written informed consent was obtained from all patients included in the study.

Statistical analysis

Once the field occupation was completed, each epidemic wave database was checked, correcting any detected inconsistencies.

The association of the dependent variable, infection or hospitalization, with the primary independent variable (occupational social class) was estimated by calculating the odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI). Multivariate analysis was performed using conditional logistic regression adjusting for age and influenza vaccination as well as for variables that are predictive of infection or hospitalization in a model constructed by selection procedure of variables, with a cut-off point of $P < 0.2$.

RESULTS

A total of 996 confirmed influenza A(H1N1)pdm09 ambulatory and 720 hospitalized cases were initially available for study. The ambulatory controls were 1062. After filtering, 715 ambulatory cases, 715 ambulatory controls and 406 hospitalized cases were retained for analysis, as shown in Figure 1.

No statistically significant differences were found in the proportion of manual and non-manual workers between ambulatory cases and ambulatory controls

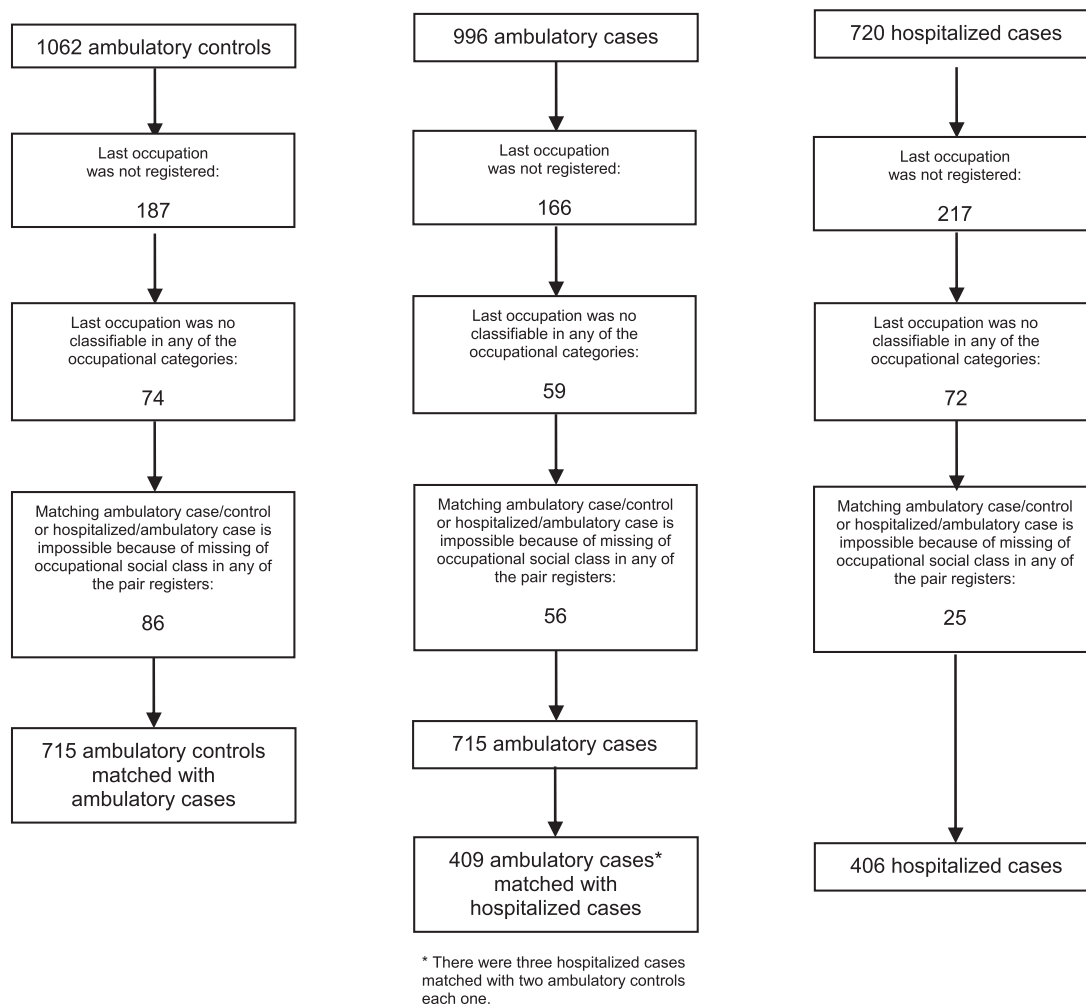


Fig. 1. Number of ambulatory controls, ambulatory cases and hospitalized cases included in the study.

(Table 1). The occupation variable showed no association with A(H1N1)pmd09 infection (OR 0.83, 95% CI 0.68–1.02).

Despite the matching process, some differences between ambulatory cases and ambulatory controls were observed. The proportion of ambulatory cases aged >60 years was 12.8% while the proportion of ambulatory controls aged >60 years was 26.6%.

Pregnancy was much more frequent in ambulatory cases than in ambulatory controls. The prevalence of diabetes in ambulatory controls was higher than in ambulatory cases. Ambulatory cases were treated with corticoids in a higher proportion than ambulatory controls. Influenza vaccination was three times more frequent in ambulatory controls (Table 1).

In hospitalized cases, the proportion of manual workers was higher than for ambulatory cases (Table 2). Hospitalized cases aged >60 years were

almost double (24.7%) that of ambulatory cases (12.8%). In hospitalized cases pregnancy was slightly more frequent than in ambulatory cases. Major chronic conditions showed significant differences, with a higher prevalence in hospitalized cases in COPD, chronic respiratory failure, chronic liver disease, body mass index >40, and diabetes (Table 2).

In the adjusted comparison of ambulatory cases and controls using a conditional logistic regression model (Table 3), no significant relationship between A(H1N1)pmd09 infection and the main independent variable, occupational class, was observed (aOR 0.97, 95% CI 0.74–1.27). Older ages remained protective of the infection and so did the influenza pandemic vaccine. Pregnant women continued presenting a strong association with the infection.

In a similar analysis comparing hospitalized cases and ambulatory cases (Table 4), the relationship

Table 1. Distribution of ambulatory cases and controls according to demographic, behavioural factors, medical conditions and occupational class

	Ambulatory cases, n (%) (N = 715)	Ambulatory controls, n (%) (N = 715)	OR (95% CI)	P value
Occupational social class				
Non-manual workers	367 (51.3)	332 (46.4)	1	
Manual workers	348 (48.7)	383 (53.6)	0.83 (0.68–1.02)	0.08
Age group, years				
18–30	147 (20.6)	71 (9.9)	1	
31–40	187 (26.2)	138 (19.3)	0.31 (0.19–0.52)	<0.001
41–50	174 (24.3)	156 (21.8)	0.08 (0.04–0.17)	<0.001
51–60	116 (16.2)	160 (22.4)	0.02 (0.01–0.04)	<0.001
61–70	59 (8.3)	112 (15.7)	0.01 (0.002–0.02)	<0.001
>70	32 (4.5)	78 (10.9)	0.002 (0.001–0.01)	<0.001
Marital status				
Single	185 (26.2)	144 (20.3)	1	
Married/couple	462 (65.3)	474 (66.9)	0.72 (0.55–0.95)	0.02
Widow	23 (3.3)	37 (5.2)	0.45 (0.25–0.81)	0.01
Divorced/separated	37 (5.2)	53 (7.5)	0.54 (0.33–0.88)	0.01
Smoking status				
Non-smoker	401 (56.2)	364 (51.0)	1	
Smoker	180 (25.2)	183 (25.6)	0.89 (0.69–1.15)	0.37
Former smoker	133 (18.6)	167 (23.4)	0.75 (0.57–0.98)	0.03
Alcoholism	29 (4.1)	37 (5.2)	0.76 (0.46–1.26)	0.29
Pregnant women	61 (8.5)	16 (2.2)	4.49 (2.46–8.21)	<0.001
COPD	15 (2.1)	18 (2.5)	0.81 (0.39–1.69)	0.58
Chronic respiratory failure	8 (1.1)	7 (1.0)	1.14 (0.41–3.15)	0.80
Cardiovascular disease	20 (2.8)	32 (4.5)	0.61 (0.35–1.08)	0.09
Diabetes	28 (3.9)	66 (9.2)	0.35 (0.21–0.58)	<0.001
Chronic liver disease	14 (2.0)	14 (2.0)	1.00 (0.46–2.16)	1.00
Body mass index >30	84 (12.2)	103 (15.0)	0.76 (0.55–1.03)	0.08
Corticoid treatment	16 (2.2)	4 (0.6)	4.00 (1.34–11.96)	0.01
Influenza vaccination	36 (5.1)	109 (15.3)	0.24 (0.15–0.39)	<0.001

OR, Odds ratio; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

between occupational class (non-manual and manual workers) and hospitalization for A(H1N1)pdm09 resulted in statistical significance (aOR 1.53, 95% CI 1.01–2.31). Older age groups were highly predisposed to hospitalization, as was the case for diabetes, COPD and pregnancy.

DISCUSSION

Manual workers had 53% more risk of being hospitalized once they had been infected with by influenza A (H1N1)pdm09 virus. Occupational social class was not associated with infection, but the statistical power to detect differences was low in the present study. Public health policies should take these results into account in order to emphasize and adapt messages about preventive recommendations to the manual worker population and their families.

The lack of difference in the risk of infection between manual and non-manual workers is consistent with studies that highlight more infection risk is only associated with occupations with more social exposition [21].

The higher risk of hospitalization in the lower social class is congruent with a recent meta-analysis by Tricco *et al.* [22] that evidences more risk of hospitalization in socially vulnerable groups vs. non-vulnerable people. In this meta-analysis, risk of hospitalization considered conditions such as pregnancy and comorbidities such as chronic lung conditions, heart conditions, and diabetes with an adjusted OR of 2.26 (95% CI 1.53–3.32). Another study by Van Kerkhove *et al.* [23] pooled data on risk factors for A(H1N1)pdm09 severe outcome and included data from governmental surveillance programmes across 19 countries, including Spain. In that study, vulnerable social groups had a higher risk of hospitalization

Table 2. Distribution of hospitalized cases and ambulatory cases according to demographic, behavioural factors, medical conditions and occupational class

	Hospitalized cases, n (%) (N = 406)	Ambulatory cases, n (%) (N = 409)	OR (95% CI)	P value
Occupational social class				
Non-manual workers	160 (39.4)	208 (50.9)	1	
Manual workers	246 (60.6)	201 (49.2)	1.65 (1.23–2.22)	0.001
Age group, years				
18–30	46 (11.3)	92 (22.5)	1	
31–40	81 (20.0)	99 (24.2)	4.04 (1.95–8.38)	<0.001
41–50	94 (23.2)	97 (23.7)	12.13 (5.00–29.45)	<0.001
51–60	85 (20.9)	76 (18.6)	44.10 (14.51–134.06)	<0.001
61–70	60 (14.8)	28 (6.8)	591.85 (102.00–3434.25)	<0.001
>70	40 (9.9)	17 (4.2)	2319.59 (282.91–19018.16)	<0.001
Marital status				
Single	94 (23.6)	122 (30.2)	1	
Married/couple	260 (65.3)	255 (63.1)	1.38 (0.98–1.93)	0.07
Widow	19 (4.8)	13 (3.2)	1.99 (0.89–4.46)	0.09
Divorced/separated	25 (6.3)	14 (3.5)	2.27 (1.12–4.60)	0.02
Smoking status				
Non-smoker	193 (47.9)	239 (58.4)	1	
Smoker	109 (27.0)	99 (24.2)	1.38 (0.98–1.93)	0.06
Former smoker	101 (25.1)	71 (17.4)	1.75 (1.22–2.51)	0.002
Alcoholism	40 (10.1)	30 (7.4)	1.44 (0.87–2.38)	0.15
Pregnant women	44 (11.2)	33 (8.3)	1.48 (0.87–2.51)	0.15
COPD	61 (15.0)	9 (2.2)	9.80 (4.23–22.73)	<0.001
Chronic respiratory failure	31 (7.6)	8 (2.0)	4.38 (1.92–9.99)	<0.001
Cardiovascular disease	39 (9.6)	11 (2.7)	4.59 (2.13–9.88)	<0.001
Diabetes	71 (17.5)	10 (2.4)	11.17 (4.84–25.74)	<0.001
Chronic liver disease	21 (5.2)	9 (2.2)	2.50 (1.10–5.68)	0.03
Body mass index >40	92 (22.7)	58 (14.2)	1.82 (1.25–2.65)	0.002
Corticoid treatment	17 (4.2)	11 (2.7)	1.60 (0.73–3.53)	0.24
Influenza vaccination	60 (14.8)	35 (8.6)	1.98 (1.22–3.21)	0.005

OR, Odds ratio; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

considering the same demographic, behavioural factors and medical conditions that we have considered in the present study and the results about rates of hospitalization are close to ours [23].

The existence of poorer life conditions expressed throughout the lifespan and also using occupational social class has been demonstrated in Van Raalte *et al.*'s [24] cross-sectional analyses of trends in adult lifespan variation over four decades (1971–2010) by occupational social class (manual, lower non-manual, upper non-manual) using Finnish register data. One of the main findings of their study was the existence of disparities in access to new medical treatments and campaigns to discourage self-deleterious behaviour, circumstance that would not apply in our study because during the study period the Spanish public health system was universal and free.

When focusing on the influence of socioeconomic status in the clinical evolution of acute infectious diseases, a Danish population-based cohort study on bacteraemia in working patients [25] revealed that people of lower socioeconomic status had higher mortality within 30 days after bacteraemia than those of higher status.

Our study confirms that risk factors for influenza hospitalization are different from those of influenza infection. Age is probably the variable that shows this difference more clearly. While hospitalization risk markedly increased with age, as previously shown by other authors [26], older age groups are associated with a markedly lower risk of infection. This result is in line with the report by Hoschler *et al.* [27] about the large increase in antibody levels after the 2010–2011 winter in persons aged >75 years. Clinical surveillance data suggest that elderly

Table 3. Risk factors associated with A(H1N1)pdm09 infection in a conditional logistic regression model

	aOR (95% CI)	P value
Occupational social class		
Non-manual workers	1	
Manual workers	0.97 (0.74–1.27)	0.83*
Age group, years		
18–30	1	
31–40	0.30 (0.17–0.52)	<0.001
41–50	0.10 (0.05–0.20)	<0.001
51–60	0.02 (0.01–0.04)	<0.001
61–70	0.01 (0.002–0.02)	<0.001
>70	0.002 (0.001–0.008)	<0.001
Pregnant women	3.93 (1.91–8.10)	<0.001
Diabetes	0.46 (0.22–0.94)	0.03
Influenza vaccination	0.41 (0.23–0.73)	0.003

aOR, Adjusted odds ratio; CI, confidence interval.

* Statistical power: 25.9%.

Table 4. Risk factors associated with A(H1N1)pdm09 hospitalization in a conditional logistic regression model

	aOR (95% CI)	P value
Occupational class		
Non-manual workers	1	
Manual workers	1.53 (1.01–2.31)	0.04
Age group, years		
18–30	1	
31–40	3.86 (1.74–8.56)	<0.001
41–50	9.81 (3.65–26.35)	<0.001
51–60	36.75 (10.26–131.59)	<0.001
61–70	276.34 (40.40–1890.32)	<0.001
>70	935.44 (81.49–10738.07)	<0.001
Pregnant women	2.28 (1.16–4.48)	0.02
COPD	5.87 (1.77–19.45)	0.004
Cardiovascular disease	2.48 (0.81–7.60)	0.11
Diabetes	7.46 (2.51–21.21)	<0.001
Influenza vaccination	0.89 (0.42–1.88)	0.75

aOR, Adjusted odds ratio; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

* Statistical power: 84.3%.

persons (>65 years) were relatively protected from infection with A(H1N1)pdm09 virus.

The meta-analysis by Mertz *et al.* [28] on infection and hospitalization during pregnancy concluded, in accord with our study, that pregnancy is a major risk factor for hospitalization in infected pregnant women, but not for other outcomes (community-acquired pneumonia, mortality, admission to an intensive care unit or need for ventilatory support). Their study also confirmed the importance of three

chronic diseases (COPD, cardiovascular disease, diabetes) for the risk of hospitalization by influenza infection, the same as in our study with the distinction that in the Mertz *et al.* study diabetes also increased the risk of death in A(H1N1)pdm09 patients.

The results of our study show that vaccination can prevent 59% (95% CI 23–77) of influenza infections. This value is similar to that in a European multi-centre case-control study by Kissling *et al.* [29] that found in 2010–2011 a vaccine effectiveness (VE) of 41.3% (95% CI 2.6–66.4) in people aged 15–59 years and of 59.9% (95% CI 16.7–80.7) in people aged ≥ 60 years. In a case-control study including all ages that was performed in the UK in 2010–2011, Pebody *et al.* [30] found a VE of 57% (95% CI 42–68). In a case-control study in England and Scotland performed in 2009–2010, Hardelid *et al.* [31] found a VE of 72% (95% CI 21–90), a point estimate higher than ours but with confidence intervals similar to those we have obtained.

This study has several strengths. It is a multicentre study that involves centres throughout Spain. All ambulatory and hospitalized cases were confirmed by RT-PCR and the vaccination and medical conditions of the participants were directly obtained from medical records. To ensure the observed association between occupational class, all co-associated variables described in other studies about the risk of infection or hospitalization by A(H1N1)pdm09 virus have been included in the analysis.

Nevertheless, the study has some limitations related to the indicator chosen to measure social class, in our case, occupation. As mentioned above, this is a highly valid indicator to measure social class, but it would have been useful to combine it with additional indicators such as home-ownership [32]. In our study, the register of the occupation has been made by encoding the last occupation declared by each individual included in the study into the occupational social-class categories. Following the recommendations of Domingo-Salvany [14] there are two ways of enquiring about occupation class, the one we have used in this study, i.e. a single open question about the actual or former occupation, and the same question with six multiple choice answers. Therefore, it was possible to encode more than the 90% of literally registered last occupation reports.

CONCLUSION

This study adds to previous findings that occupation as an individual characteristic representing social class, is associated with poorer results in health.

Our study confirms that manual workers have a higher risk of hospitalization when they are infected by influenza A(H1N1)pdm09 virus than other occupations but they do not have a different probability of being infected by the virus. Vaccination prevents infection in 59% of vaccinated individuals and therefore vaccination programmes should be reinforced.

APPENDIX

Other members of the CIBERESP Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group

Andalusia: E. Azor, J. Carrillo, R. Moyano, J. A. Navarro, M. Vázquez, F. Zafra (Médico Centinela), M. A. Bueno, M. Delgado, M. L. Gómez, M. Mariscal, B. Martínez, J. P. Quesada, M. Sillero (Compl. Hosp. Jaén), M. Carnero, J. Fernández-Crehuet, J. del Diego Salas (Hosp. Virgen de la Victoria), V. Fuentes (Hosp. Costa del Sol), V. Gallardo, E. Pérez (Servicio de Epidemiología), R. López (Hosp. Infanta Elena de Huelva), J. R. Maldonado (Hosp. Torrecárdenas), A. Morillo (Hosp. Virgen del Rocío), I. Pedrosa Corral, M. F. Bautista, J. M. Navarro, M. Pérez (Lab. Referencia Gripe), S. Oña (Hosp. Carlos Haya), M. J. Pérez (Hosp. Virgen de Valme), M. C. Ubago (Hosp. Virgen de las Nieves), M. Zarzuela (Hosp. Puerta del Mar). Castile and Leon: P. Sanz (Universidad de León), D. Carriedo, F. Díez, I. Fernández, S. Fernández, M. P. Sanz (Compl. Asist. Universitario, León), J. J. Castrodeza, A. Pérez, R. Ortiz de Lejarazu (Centro Nacional de Gripe, Valladolid), J. Ortiz (Hosp. El Bierzo), A. Pueyo, J. L. Viejo, A. Seco (Compl. Asist. Burgos), P. Redondo (Serv. Territorial de Sanidad y Bienestar Social, León), T. Fernandez, A. Molina (Inst. Biomedicina, Universidad de León). Catalonia: A. Agustí, A. Torres, A. Trilla, A. Vilella (Hosp. Clínic); F. Barbé (Hosp. Arnau de Vilanova); L. Blanch, G. Navarro (Hosp. Sabadell); X. Bonfill, J. López-Contreras, V. Pomar, M. T. Puig (Hosp. Sant Pau); E. Borràs, A. Martínez, N. Torner; C. Bravo, F. Moraga (Hosp. Vall d'Hebrón); F. Calafell (Universitat Pompeu Fabra); J. Caylà, C. Tortajada (Agencia de Salud Publica de Barcelona); I. Garcia, J. Ruiz (Hosp. Germans Trias i Pujol); J. J. García (Hosp. Sant Joan de Deu); M. Baricot, O. Garín (CIBERESP); J. Alonso (IMIM-Hosp. del Mar), J. Gea, J. P. Horcajada (Universitat Pompeu Fabra (CIBER Enfermedades Respiratorias); T. Pumarola

(Red Esp. Inv. en Patología Infecciosa); N. Hayes (Hosp. Clínic_CRESIB); A. Rosell, J. Dorca (Hosp. de Bellvitge), M. Saez (Universidad de Girona). Madrid: A. Castro (CIBER Enfermedades Respiratorias); C. Álvarez, M. Enríquez, A. Hernández Voth, F. Pozo (Hosp. 12 de Octubre), F. Baquero, R. Cantón, J. C. Galán, A. Robustillo, M. Valdeón (Hosp. Universitario Ramón y Cajal); E. Córdoba, F. Domínguez, M. García Barquero, J. García, R Génova, E. Gil, S. Jiménez, M. A. Lopaz, J. López, F. Martín, M. L. Martínez, M. Ordobás, E. Rodriguez, S. Sánchez, C. Valdés (Área de Epidemiología, Comunidad de Madrid), J. R. Paño, M. Romero (Hosp. Universitario La Paz). Navarre: A. Martínez, L. Martínez (Inst. de Salud Pública), M. Ruiz, P. Fanlo, F. Gil, V. Martínez-Artola (Compl. Hosp. Navarra), M. E. Ursua, M. Sota, M. T. Virto, J. Gamboa, F. Pérez-Afonso (Médico Centinelas). The Basque Country: U. Aguirre, A. Caspelastegui, P. P. España, J. M. Antoñana, I. Astigarraga, J. I. Pijoan, I. Pocheville, M. Santiago, J. I. Villate (Hosp. Cruces), J. Arístegui, A. Escobar, M. I. Garrote (Hosp. Basurto), A. Bilbao, C. Garaizar (Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias), G. Cilla, J. Korta, E. Pérez-Trallero, C. Sarasqueta (Hosp. Donostia), F. Aizpuru, J. L. Lobo, C. Salado (Hosp. Txagorritxu), J. Alustiza (Hosp. Mendaro), F. J. Troya (Hosp. de Santiago). Valencia Community: J. Blanquer (Hosp. Clínic), M. Morales (Hosp. Doctor Peset).

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Mr Josep Ramon Marsal Mora and the Lleida Suport to Research Unit of IDIAP-Jordi Gol Institute for statistical advice and Dr Eudald Magrí Carles for preparing the software necessary to perform the final elaboration of this article.

This study was supported by the Ministry of Science and Innovation, Institute of Health Carlos III, Programme of Research on Influenza A/H1N1 (Grant GR09/0030), the Catalan Agency for the Management of Grants for University Research (AGAUR, Grant no. 2014/SGR1403) and CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). The funders had no role in the study design, data collection, analysis, the decision to publish or the preparation of the manuscript.

DECLARATION OF INTEREST

None.

REFERENCES

1. **Centers for Disease Control and Prevention.** Ten great public health achievements – United States, 1900–1999, control of infectious diseases. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1999; **12**: 241–243.
2. **Garrett L.** *The Coming Plague*. New York: Penguin Books, 1994, p. 236.
3. **Lafferty K.** The ecology of climate change and infectious diseases. *Ecology* 2009; **90**: 888–900.
4. **Centers for Disease Control and Prevention.** Update: novel influenza A (H1N1) virus infections – worldwide, 6 May 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2009; **58**: 453–458.
5. **European Centre for Disease Prevention and Control.** Surveillance and studies in a pandemic in Europe. Technical Report, Stockholm, 2009.
6. **Larrañaga I, et al.** Socio-economic inequalities in health, habits and self-care during pregnancy in Spain. *Maternal and Child Health Journal* 2013; **17**: 1315–1324.
7. **Stone A, et al.** The socioeconomic gradient in daily colds and influenza, headaches, and pain. *Archives of Internal Medicine* 2010; **170**: 570–572.
8. **Charland K, et al.** Socio-economic disparities in the burden of seasonal influenza: the effect of social and material deprivation on rates of influenza infection. *PLoS ONE* 2011; **6**: 2.
9. **Woodward A, Kawachi I.** Why reduce health inequalities? *Journal of Epidemiology and Community Health* 2000; **54**: 923–929.
10. **Domingo-Salvany A, et al.** Proposal for a social class measure. *Atención Primaria* 2000; **25**: 132–151.
11. **Álvarez-Dardet C, et al.** *The Measurement of Social Class in Health Sciences*. Barcelona: Sociedad Española de Epidemiología, 1995.
12. **Domingo-Salvany A, Marcos J.** Proposal for an indicator of ‘social class’ based on occupation. *Gaceta Sanitaria* 1989; **3**: 320–326.
13. **Coma A, Martí M, Fernandez E.** Educational and occupational social class: their relationship as indicators of socio-economic position to study social inequalities in health using health interview surveys. *Atención Primaria* 2003; **324**: 208–215.
14. **Domingo-Salvany A, et al.** Proposals for social class classification based on the Spanish National Classification of Occupations 2011 using neo-Weberian and neo-Marxist approaches. *Gaceta Sanitaria* 2013; **27**: 263–272.
15. **González-Candelas F, et al.** Sociodemographic factors and clinical conditions associated to hospitalisation in influenza A (H1N1) 2009 virus infected patients in Spain, 2009–2010. *PLoS ONE* 2012; **7**: 3.
16. **Baker MG, et al.** Increasing incidence of serious infectious diseases and inequalities in New Zealand: a national epidemiological study. *Lancet* 2012; **379**: 1112–1119.
17. **Domínguez A,** Risk factors on influenza (H1N1) 2009 hospitalisation and effectiveness of pharmaceutical and nonpharmaceutical interventions and its prevention. A case-control study. *Revista Española de Salud Pública* 2011; **85**: 3–15.
18. **Breslow N.** Case-control studies. In: Ahrens W, Pigeot I, eds. *Handbook of Epidemiology*. Berlin: Springer, 2005, pp. 287–319.
19. **World Health Organisation.** Global database on Body Mass Index. BMI classification (http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). Accessed 21 January 2009.
20. **Clasificación Nacional de Ocupaciones 2011 (CNO2011).** Madrid: Instituto Nacional de Estadística, 2011.
21. **Suarthana E, et al.** Occupational distribution of persons with confirmed 2009 H1N1 influenza. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2010; **52**: 1212–1216.
22. **Tricco AC, et al.** Impact of H1N1 on socially disadvantaged populations: systematic review. *PLoS ONE* 2012; **7**: 6.
23. **Van Kerkhove MD, et al.** Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Medicine* 2011; **8**: 7.
24. **Van Raalte AA, Martikainen P, Myrskylä M.** Lifespan variation by occupational class: compression or stagnation over time? *Demography* 2014; **51**: 73–95.
25. **Koch K,** Effect of socioeconomic status on mortality after bacteremia in working-age patients. A Danish population-based cohort study. *PLoS ONE* 2013; **8**: 7.
26. **Anderson NJ, et al.** Distribution of influenza-like illness (ILI) by occupation in Washington State, September 2009–August 2010. *PLoS ONE* 2012; **7**: 11.
27. **Hoschler K, et al.** Seroprevalence of influenza A(H1N1) pdm09 virus antibody, England, 2010 and 2011. *Emerging Infectious Diseases* 2012; **18**, No. 11.
28. **Mertz D, et al.** Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal* 2013; **347**: f5061.
29. **Kissling E, et al.** I-MOVE Multi-Centre Case Control Study 2010–11: overall and stratified estimates of influenza vaccine effectiveness in Europe. *PLoS ONE* 2011; **6**: 11.
30. **Pebody RG, et al.** Age-specific vaccine effectiveness of seasonal 2010/2011 and pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines in preventing influenza in the United Kingdom. *Epidemiology and Infection* 2013; **141**: 620–30.
31. **Hardelid P, et al.** Effectiveness of pandemic and seasonal influenza vaccine in preventing pandemic influenza A (H1N1) 2009 infection in England and Scotland 2009–2010. *Eurosurveillance* 2011; **16**: pii = 19763.
32. **Jackson CA, Jones M, Mishra GD.** Educational and homeownership inequalities in stroke incidence: a population-based longitudinal study of mid-aged women. *European Journal of Public Health* 2014; **24**: 231–236.

4.2 Article 2

Autors:

Pujol J, Godoy P, Soldevila N, Castilla J, González-Candelas F, Mayoral JM, Astray J, Garcia S, Martin V, Tamames S, Delgado M, Domínguez A; CIBERESP Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group.

Títol:

Effect of Occupational Exposure on A(H1N1)pdm09 infection and hospitalization.

Nom de la revista:

The Annals of Occupational Hygiene

Referència:

Ann Occup Hyg 2016;. pii:mew044.

Factor d' impacte: 1,743

Quartil: Q2



Effect of Occupational Exposure on A(H1N1) pdm09 Infection and Hospitalization

Jesús Pujol^{1,2*}, Pere Godoy^{3,4}, Núria Soldevila⁴,
Jesús Castilla^{4,5}, Fernando González-Candelas^{4,6},
Jose M^a Mayoral⁷, Jenaro Astray⁸, Susana García⁹,
Vicente Martín^{4,10}, Sonia Tamames¹¹, Miguel Delgado^{4,12} and
Ángela Domínguez García^{2,4}; on behalf of CIBERESP Cases and
Controls in Pandemic Influenza Working Group

¹Departament de Cirurgia, Universitat de Lleida, Lleida, Spain;

²Departament de Salut Pública, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain;

³Public Health Agency, Generalitat de Catalunya, Barcelona, Spain;

⁴CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain;

⁵Instituto de Salud Pública, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Pamplona, Spain;

⁶Unidad Mixta "Infección y Salud Pública" FISABIO-Universidad de Valencia, Valencia, Spain;

⁷Servicio de Vigilancia de Andalucía, Sevilla, Spain;

⁸Área de Epidemiología, Consejería de Sanidad de Madrid, Madrid, Spain;

⁹Unidad de Investigación, Hospital Galdakao-Usansolo, Bizkaia, Redissec, Spain;

¹⁰Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Leon, León, Spain;

¹¹Dirección General de Salud Pública, Investigación, Desarrollo e Innovación, Junta de Castilla y León, Spain;

¹²Universidad de Jaén, Jaén, Spain

*Author to whom correspondence should be addressed. Tel: +34 656 33 32 75; Fax: +34 973 44 6028; e-mail: jesus.pujol@cirurgia.udl.cat

Submitted 13 March 2016; revised 10 June 2016; revised version accepted 15 June 2016.

ABSTRACT

Objective: To analyze relationships between occupational exposure and influenza infection and hospitalization during the 2009–2010 pandemic wave and the 2010–2011 influenza seasonal epidemic in Spain.

Methods: Occupations were classified as high, medium, or low risk of influenza exposure. To assess the risk of infection, 588 outpatient cases of influenza confirmed by reverse-transcription polymerase-chain-reaction (RT-PCR) were compared with 588 outpatients without influenza symptoms. To assess the risk of hospitalization, 337 outpatient influenza cases were compared with 337 inpatient influenza cases.

Results: The high risk of occupational exposure group was composed only of health care workers. After adjustment for age, sex, vaccination status, and predictive variables of influenza infection, patients with a high risk of occupational exposure had an aOR of 2.14 (95%CI: 1.25–3.66) of being an outpatient influenza case and an aOR of 0.43 (95%CI: 0.20–0.95) of being an inpatient influenza case, compared with those with a low risk.

Conclusions: A high risk of occupational exposure is a risk factor for influenza infection but not for hospitalization.

KEYWORDS: A(H1N1)pdm09; health care worker and influenza; occupation; occupational exposure; risk of hospitalization; risk of infection.

INTRODUCTION

Influenza is a highly communicable infection, especially in closed settings such as healthcare centers, schools, and prisons (Oxford *et al.*, 2014). Transmission from acutely infected persons to close contacts, as is the case of health care workers (HCW) (Centers for Disease Control and Prevention, 2010), is a critical concern during seasonal epidemics.

In addition to seasonal epidemics, influenza causes pandemics (Centers for Disease Control and Prevention, 2009; Centro Nacional de Epidemiología, 2014), as occurred in the 2009–2010 influenza pandemic caused by the new A(H1N1)pdm09 virus. Both pandemics and seasonal epidemics increase the workload of health services. In a cross-sectional study carried out in the Netherlands during the first months of the pandemic (29 April 2009 to 15 August 2009), 70% of public health workers reported that they were too busy and 7.8% had an extreme workload (Vinck *et al.*, 2011). More than 80% of primary care physicians and assistants reported daily work to be compromised in the epidemic and vaccination period (Van Dijk *et al.*, 2015).

The risk of occupational exposure to influenza varies according to the type of occupation and its relationship with possible sources of infection (Tellier, 2006). The transmission of influenza appears to be from person to person through close contact. Although the relative contribution of each mode is uncertain, the influenza virus may potentially be transmitted through exposure to droplets from mucosal surfaces (e.g. nose, mouth, and eyes); personal contact, usually by the hands, with an infectious patient or fomite (a surface contaminated by secretions) followed by self-inoculation of the virus onto mucosal surfaces such as those of the nose, mouth, and eyes or by small particle aerosols in the vicinity of the infectious individual. Air transmission of influenza over longer distances, such as from one patient room to another, is thought not to occur. (Centers for Disease Control and Prevention, 2009).

Influenza also entails costs in terms of sick leave. The estimated direct costs of sick leave and absenteeism due to the disease in Spain are € 387.6 million per year, and the mean sick leave is 4.7 days (Badia *et al.*, 2008).

There is some data from Spain indicating an increase in the number of hospital admissions derived

from emergencies (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2011; Generalitat de Catalunya, 2016).

To prevent occupational exposure to pandemic influenza, Spanish Ministry of Health guidelines identifying the following occupational groups as having a high risk of exposure: HCW, workers in essential services (armed forces and state security, fire, civil defense services, people working in emergency health services and workers in correctional facilities) and workers at refugee and immigrant centers (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2009).

Young people and people with a large number of influenza contacts have been shown to be risk factors for infection (Kwok *et al.*, 2014). Underlying medical conditions (cardiovascular and pulmonary conditions, including asthma, chronic metabolic diseases, renal dysfunction, hemoglobinopathies, immunodeficiency, obesity, and pregnancy) have been associated with influenza hospitalization (Gilca *et al.*, 2011; Thompson *et al.*, 2011; Treanor, 2014). Thus, vaccination of people with these risk factors is recommended (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015).

In occupational settings with exposure to influenza, the risk of infection and the risk of an infection requiring hospitalization could depend on the level of exposure. We wished to determine whether labor guideline recommendations on infection prevention in occupational exposure risk groups adequately classify occupations into exposure risk groups. Therefore, the aim of this study was to analyze the relationships between occupational exposure and the risk of influenza infection and hospitalization during the 2009–2010 pandemic wave and the 2010–2011 seasonal epidemic in Spain.

MATERIALS AND METHODS

Study design

We carried out a multicenter study of outpatient influenza cases matched with outpatients without influenza symptoms, and inpatient influenza cases matched with outpatient influenza cases in 36 hospitals and 22 primary care centers from seven Spanish regions (Andalusia, the Basque Country, Catalonia, Castile and Leon, Madrid, Navarra, and the Valencian Community) (Domínguez *et al.*, 2011). Patients aged

18–64 years were recruited between July 2009 and February 2011. To determine the risk factors associated with influenza infection and influenza hospitalization, the minimum number of matched pairs required to detect an odds ratio (OR) of 1.5 (assuming a prevalence of the factors investigated in controls of 0.30, a bilateral alpha significance of 0.05, and a statistical power of 0.80) was 425 according to Schlesselman's criteria (Schlesselman, 1982).

Selection and matching of outpatient influenza cases, outpatients without influenza symptoms and inpatient influenza cases

An outpatient influenza case of infection was defined as a positive reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test in a suspected case visiting a primary care center. Outpatients without influenza symptoms were defined as people attending a primary care center for any reason other than influenza-like illness. Outpatient influenza cases were matched with outpatients without influenza symptoms according to age (± 5 years), date of diagnosis of the case (± 10 days), and province of residence of the case. When ≥ 1 potential outpatients without influenza symptoms were available, selection was made using a random numbers table. If a suitable outpatient without influenza symptoms was not found, the range of the date of diagnosis was expanded. An inpatient influenza case was defined as a patient hospitalized for ≥ 24 h with RT-PCR-confirmed influenza infection. Patients with nosocomial infections (determined by onset of symptoms ≥ 48 h after hospital admission) were excluded. Inpatient influenza cases were matched with outpatient influenza cases by age (± 5 years), province of residence and date of hospitalization (± 10 days).

Sociodemographic, clinical variables, and vaccination status

The following demographic and medical variables were obtained for all study subjects: age, sex, pregnancy (for women aged 18–49 years), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic respiratory failure, cardiovascular disease, diabetes, chronic liver disease, obesity (body mass index >30) (Worlds Health Organisation (2016)), and treatment with systemic corticosteroids. Medical variables were obtained from hospital medical records and primary healthcare center registers.

In inpatient cases, the vaccination status for the influenza monovalent vaccine using the A/California/04/2009 (H1N1) in the 2009–2010 season and for the trivalent influenza vaccine that contained the A/California/04/2009 (H1N1) in the 2010–2011 season was obtained from hospital records or vaccination cards. If these were not available, primary healthcare center registers were consulted. The vaccination status of outpatients was collected by review of vaccination cards or primary healthcare center registers.

Variables of the risk of occupational exposure

Behavioral and occupational information was obtained by direct interview or phone interview with the patient. The occupation of study subjects was collected by direct interview with each subject. Interviewers were specially trained and had instructions to seek clarification on subjects' responses in order to improve the accuracy of definition of the occupation. In addition, subjects were specifically asked whether they were HCW. The stated occupation was then coded using the Spanish National Occupation Classification (CNO) (Instituto Nacional de Estadística, 2011).

The coded occupations were distributed in groups according to the risk of occupational exposure risk proposed by the US Department of Labor guidance on preparing workplaces for an influenza pandemic (OSHA 3327-05R 2009) (Department of labor, 2009).

Very high risk of occupational exposure

HCW performing aerosol-generating procedures on known or suspected influenza patients (e.g. cough induction procedures, bronchoscopies, some dental procedures, or invasive specimen collection); this group included some doctors, nurses, and dentists, and healthcare or laboratory personnel collecting or handling specimens from known or suspected influenza patients (e.g. handling cultures from known or suspected influenza patients).

High risk of occupational exposure

Healthcare delivery and support staff exposed to known or suspected pandemic influenza patients (e.g. doctors, nurses, therapists (including respiratory therapists) and other HCW required to enter patients' rooms); medical transport of known or suspected pandemic patients in enclosed vehicles (e.g. paramedics)

and workers performing autopsies on known or suspected influenza patients (e.g. morgue and mortuary employees).

Medium risk of occupational exposure

Employees with a high frequency of contact with the general population, including schools, high population-density work environments, and some high-volume retail occupations.

Low risk of occupational exposure

Employees with minimal occupational contact with the general public and other co-workers (e.g. office employees).

The investigators reviewed the final coding and classification of the study records, and after discussion and literature review when necessary, reached a consensus on any type of occupation that offered doubts.

As few subjects were eligible for the very high risk of occupational exposure category, this was collapsed into the high risk of occupational exposure category. Therefore, we finally studied three groups: High risk of occupational exposure (HOR); medium risk of occupational exposure (MOR) and low risk of occupational exposure (LOR).

Ethical aspects

All information collected was treated as confidential, in strict compliance with Spanish legislation on observational studies. The ethics committees of the study hospitals approved the study.

Written informed consent was obtained from all patients included.

Statistical analyses

Once the field *occupation* was completed, each epidemic wave database was checked, correcting for any inconsistencies detected. Associations between dependent variable, infection or hospitalization, and the primary independent variable (occupational exposure risk) was estimated by calculating the crude odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) using univariate conditional logistic regression. Multivariate analysis was performed using conditional logistic regression adjusting for age, sex, and influenza vaccination and for variables predictive of infection or hospitalization in a model constructed by step-wise selection procedure of variables, with a cut-off point

of $P < 0.2$. Vaccination effectiveness was calculated as: $(1 - aOR) \times 100$.

RESULTS

We analyzed 588 matched pairs of confirmed influenza outpatient cases and outpatients without influenza symptoms and 377 matched pairs of influenza inpatient cases and influenza outpatient cases. There were differences in the age distribution: The number of outpatient influenza cases aged 18–30 years ($n = 135$), was nearly twice that of outpatients without influenza symptoms: ($n = 71$) ($P < 0.001$). Therefore, age was included in the adjusted logistic regression analysis.

With respect to occupational risk, the HOR group was composed only of HCW. Twelve point six per cent of outpatient influenza cases were HOR compared with 6.3% of outpatients without influenza symptoms ($P < 0.001$), and 64.3% of outpatient cases were LOR compared with 73.1% of outpatients without influenza symptoms. The proportion of females was lower in outpatient influenza cases than in outpatients without influenza symptoms: 57.3 and 63.4% ($P = 0.03$), respectively. The prevalence of pregnant women was higher in outpatient influenza cases (10.2 versus 2.7%) ($P < 0.001$). Diabetes was less prevalent in outpatient influenza cases (2.4%) than in outpatients without influenza symptoms (6.1%) ($P < 0.001$) and influenza vaccination was 4-fold higher in outpatients without influenza symptoms than in outpatient influenza cases ($P < 0.001$) (Table 1).

Likewise, 13.6% of outpatient influenza cases were HOR compared with 6.8% of inpatient influenza cases ($P = 0.004$), and 72.1% of inpatient influenza cases were LOR compared with 64.7% of outpatient influenza cases. Hospitalization was more frequent in older age groups: 34.7% of inpatient influenza cases were aged 51–64 years versus 19.7% of outpatient influenza cases ($P < 0.001$). The proportion of females was similar in inpatient influenza cases as in outpatient influenza cases: 57.8 and 58.9%, respectively, ($P = 0.09$). The prevalence of COPD, chronic respiratory failure, chronic cardiovascular disease, diabetes, chronic liver disease, obesity, and corticoid treatment was significantly higher in inpatient influenza cases than in outpatient influenza cases. Influenza vaccination was significantly higher in inpatient (12.2%) compared with outpatient influenza cases (6.0%) ($P = 0.006$) (Table 2).

Table 1. Distribution of outpatient influenza cases and outpatients without influenza symptoms according to sociodemographic and clinical variables and occupational exposure.

	Outpatient influenza cases (n = 588)	Outpatients without influenza symptoms (n = 588)	P value
Occupational exposure risk			
Low	378 (64.3%)	430 (73.1%)	
Medium	136 (23.1%)	121 (20.6%)	0.08
High	74 (12.6%)	37 (6.3%)	<0.001
Sex			
Male	251 (42.7%)	215 (36.6%)	
Female	337 (57.3%)	373 (63.4%)	0.03
Age group			
18–30 years	135 (23.0%)	71 (12.1%)	
31–40 years	181 (30.8%)	138 (23.5%)	<0.001
41–50 years	157 (26.7%)	156 (26.5%)	<0.001
51–64 years	115 (19.6%)	223 (37.9%)	<0.001
Pregnant women	60 (10.2%)	16 (2.7%)	<0.001
COPD	7 (1.2%)	8 (1.4%)	0.78
Chronic respiratory failure	4 (0.7%)	3 (0.4%)	0.71
Chronic cardiovascular disease	9 (1.5%)	15 (2.6%)	0.23
Diabetes	14 (2.4%)	36 (6.1%)	<0.001
Chronic liver disease	10 (1.7%)	11 (1.9%)	0.82
Body mass index >30	65 (11.5%)	78 (13.8%)	0.16
Corticoid treatment	8 (1.4%)	3 (0.5%)	0.15
Influenza vaccination	13 (2.2%)	54 (9.2%)	<0.001

In the conditional logistic regression model comparing outpatient influenza cases and outpatients without influenza symptoms, there was a significant association between outpatient influenza cases and the occupational risk of exposure for MOR (aOR 1.53; 95%CI: 1.08–2.16) and for HOR (aOR 2.14; 95%CI: 1.25–3.66). The risk of infection decreased with age. Females had a lower risk of being an outpatient influenza case (aOR 0.63; 95%CI: 0.46–0.86). Influenza vaccination was a protective factor against A(H1N1)pdm09 infection (aOR 0.26; 95%CI: 0.12–0.58), with an estimated vaccine effectiveness of 74% (95%CI: 42–88%) (Table 3).

In the conditional regression model comparing inpatient and outpatient influenza cases (Table 4), there was an association between HOR and influenza hospitalization (aOR = 0.40; 95%CI 0.19–0.86). The risk of being an inpatient influenza case increased with age. Influenza vaccination was not associated with hospitalization.

DISCUSSION

The results of this study show that subjects with a high risk of occupational exposure had a 2-fold higher risk of influenza infection than people with low exposure. There was a clear dose–response effect between the

Table 2. Distribution of inpatient influenza cases and outpatient influenza cases according to sociodemographic and clinical variables and occupational exposure.

	Inpatient influenza cases (n = 337)	Outpatient influenza cases (n = 337)	P value
Occupational exposure risk			
Low	243 (72.1%)	218 (64.7%)	
Medium	71 (21.1%)	73 (21.7%)	0.50
High	23 (6.8%)	46 (13.6%)	0.004
Sex			
Male	159 (47.2%)	138 (41.1%)	
Female	187 (57.8%)	198 (58.9%)	0.09
Age group			
18–30 years	46 (13.6%)	88 (26.1%)	
31–40 years	81 (24.0%)	97 (28.8%)	<0.001
41–50 years	93 (27.6%)	85 (25.2)	<0.001
51–64 years	117 (34.7%)	67 (19.7%)	<0.001
Pregnant women	44 (13.3%)	33 (10.0%)	0.15
COPD	40 (11.9%)	3 (0.9%)	<0.001
Chronic respiratory failure	23 (6.8%)	4 (1.2%)	0.001
Chronic cardiovascular disease	19 (5.6%)	3 (0.9%)	0.006
Diabetes	47 (13.9%)	2 (0.6%)	<0.001
Chronic liver disease	17 (5.0%)	6 (1.8%)	0.02
Body mass index >30	80 (23.7%)	44 (13.1%)	<0.001
Corticoid treatment	13 (3.9%)	3 (0.9%)	0.02
Influenza vaccination	41 (12.2)	20 (6.0)	0.006

risk of occupational exposure and influenza infection. This suggests that the occupational risk classification used can detect differences between occupations with respect to influenza infection. In contrast, an aOR < 1 was found for the association of hospitalization due to influenza and HOR, suggesting that the risk factors for influenza infection are different from those for hospitalization.

Suarthana *et al.* (2010) found similar results in a study with laboratory-confirmed A(H1N1)pdm09 cases found a higher rate of confirmed influenza in HCW compared with other occupational groups. The rate of confirmed cases of A(H1N1)pdm09 infection

was three-fold higher in HCW than in other US workforce classes. The authors suggested that future systematic influenza surveillance should target HCW, and public administration, educational services, and accommodation and food services employees.

Other studies carried out during A(H1N1)pdm09 pandemics found no evidence of an increased risk of infection in primary HCW. The largest post-pandemic influenza serosurvey including 1027 New Zealand primary HCW (GPs, nurses, and receptionists) as hypothetically representative of a high risk of occupational exposure detected a seropositivity of 22% to influenza A(H1N1)pdm09, very similar to the 20–25% found

Table 3. Risk factors associated with A(H1N1)pdm09 infection in the conditional logistic regression model.

	OR (95%CI)	P value	aOR (95%CI) ^a	P value
Occupational exposure risk				
Low	1		1	
Medium	1.28 (0.97–1.69)	0.08	1.53 (1.08–2.16)	0.02
High	2.23 (1.46–3.40)	<0.001	2.14 (1.25–3.66)	0.01
Age group				
18–30 years	1		1	
31–40 years	0.31 (0.19–0.52)	<0.001	0.32 (0.18–0.56)	<0.001
41–50 years	0.08 (0.04–0.17)	<0.001	0.10 (0.04–0.20)	<0.001
51–64 years	0.02 (0.01–0.04)	<0.001	0.01 (0.01–0.04)	<0.001
Influenza vaccination	0.22 (0.12–0.43)	<0.001	0.26 (0.12–0.58)	0.001

^aAdjusted for: age, sex, pregnancy, diabetes, and influenza vaccination.

Table 4. Risk factors associated with A(H1N1)pdm09 hospitalization in the conditional logistic regression model.

	OR (95%CI)	P value	aOR (95%CI) ^a	P value
Occupational exposure risk				
Low	1		1	
Medium	0.88 (0.61–1.27)	0.50	1.09 (0.65–1.85)	0.73
High	0.45 (0.26–0.77)	0.004	0.40 (0.19–0.86)	0.02
Age group				
18–30 years	1		1	
31–40 years	4.04 (1.95–8.40)	<0.001	3.64 (1.63–8.16)	0.001
41–50 years	11.72 (4.83–28.43)	<0.001	8.26 (2.99–22.80)	<0.001
51–64 years	66.69 (21.41–207.78)	<0.001	57.21 (14.47–226.19)	<0.001

^aAdjusted for age, sex, pregnancy, COPD, diabetes, chronic liver disease, body mass index >30, and influenza vaccination.

in the general New Zealand population aged >20 years (Bandanarayake *et al.*, 2010; Hudson *et al.*, 2013). The study found no differences between males and females. Similar results were found in studies comparing acute hospital HCW with other non-healthcare hospital staff (Williams *et al.*, 2010; Kuster *et al.*, 2013). Alagappan *et al.* found that emergency department HCW with high exposure to influenza during the first A(H1N1)pdm09 pandemic wave in New

York had a seropositivity of 21%. The similar rates of seropositivity found in HWC and other workers in these studies might be explained by the correct application of protective measures against disease transmission (Alagappan *et al.*, 2013).

We found that women had a lower risk of infection than men. A study in HCW by Lobo *et al.* (2013) found a 5-fold higher risk of influenza infection in men. A possible explanation might be that women are

more rigorous in applying hygienic preventive measures. In contrast, [Alagappan et al. \(2013\)](#) found that women had a higher risk of infection, although this was associated with taking care of children. Further research is required on this issue.

Occupational exposure to A(H1N1)pdm09 may result in hospitalization. Using data from the Centers for Disease Control and Prevention Emerging Infections Program, [Luckhaupt et al. \(2012\)](#) found that workers had a much lower rate of influenza hospitalizations than the general United States population. This finding was not unexpected, due to the favorable underlying characteristics of workers compared with non-workers, such as younger age and a lower prevalence of underlying medical conditions, which made workers less likely to be hospitalized for influenza. The study also analyzed influenza-associated hospitalization by industry in the 2009–2010 pandemic in the USA and found that active workers had a much lower rate of hospitalization due to influenza than the general US population aged 18–65 years. The authors found higher rates of hospitalization due to influenza in transport and warehousing (OR: 1.53, 95%CI: 1.18–1.54), administrative and support services (OR:1.51, 95%CI: 1.18–1.91) and healthcare (OR:1.46, 95%CI: 1.26–1.70), and lower rates of hospitalization in manufacturing workers (OR:0.45, 95%CI: 0.33–0.60) and public administration workers (OR:0.58, 95%CI: 0.40–0.82). The differences in influenza hospitalizations according to occupation may be related to demographic and underlying health characteristics of the different sectors that put them at increased risk for acquiring and being hospitalized, but they may also partially reflect the risk of occupational exposure ([Thompson et al., 2014](#)). In our study, the protective effect of HOR on influenza hospitalization might be explained by the better health and social conditions of HCW and suggests that the risk factors for influenza infection are different from those for influenza hospitalization.

In our study, the comorbidities presented by inpatient influenza cases played an important role in the risk of hospitalization and were similar to those found by other studies. A study by [Jain et al. \(2009\)](#) of patients hospitalized due to A(H1N1)pdm09 in the United States found similar rates of diabetes, COPD, and obesity.

Some authors consider pregnant women and patients with immunosuppression, COPD, chronic liver disease, or diabetes to be at risk for influenza-related complications ([Siston et al., 2010](#)). Our results showed that pregnancy was a risk factor both for outpatient influenza infection and influenza hospitalization. This may be due to changes in immunity and the respiratory system.

Other authors have reported that hospitalized pregnant women are at increased risk of complications from A(H1N1)pdm09 infections ([Jamieson et al., 2009](#)).

Seasonal influenza preventive strategies for HCW include the promotion of annual seasonal influenza vaccination and the provision of information on influenza prevention (respiratory hygiene): handwashing at least five times a day and, if possible, more than 10 times a day, should be recommended at the community level in order to prevent severe or complicated cases of influenza requiring hospitalization ([Godoy et al., 2012](#)). Administrative policies and measures to minimize exposure to influenza during health visits by suspected cases emphasize respiratory hygiene and cough etiquette, the special management of sick HCW, and adherence to infection control precautions for all patient-care activities and aerosol-generating procedures. ([Centers for Disease Control and Prevention, 2013](#)). Gaps in the knowledge of recommended personal protective equipment and in which situations they are necessary have been observed in physicians in training ([de Perio et al., 2012](#)).

Our results show that vaccination could prevent 74% of influenza infections in people aged 18–64 years. This effectiveness is a little higher than recent European multicenter studies that estimate an effectiveness of <70% ([Kissling et al., 2014](#); [Ahmed et al., 2014](#)). Although the rate of vaccination in our study was low (9.2 in outpatients without influenza symptoms), our results support the effectiveness of vaccination in preventing infection and suggest that vaccination coverages should be improved in groups with a high risk of occupational exposure.

The difficulty in establishing an occupational classification based on the risk of exposure to influenza is a limitation of our study. The US Department of Labor classification of occupations based on the theoretical risk of exposure to influenza was very useful in assessing occupational risk, but we found no other

classification that included a detailed list of occupations according to the risk of exposure. Likewise, reported occupations were stated by each study subject and were then coded according to the Spanish National Classification of Occupations (CNO-2011) and thereafter into occupational exposure categories. In some cases it was difficult to match the stated occupation with a CNO-2011 code, although the rate of matching was >90%. Therefore, we believe these limitations do not invalidate the main conclusions.

A possible confounder for influenza infection may be exposure of HCW to the virus at home. As [Lau et al. \(2012\)](#) suggest, the estimate of A(H1N1)pdm09 in households appears to vary between countries and settings, with differences in estimates of the secondary infection risk. Not having taken into account the possibility of household transmission is a limitation of our study.

The main strengths of this study include its multicenter nature as the main Spanish hospitals were included in the study. Another strength was that all outpatient and hospitalized cases were confirmed by RT-PCR and the vaccination status and clinical variables were obtained directly from medical records. To ensure the validity of the study, all co-associated variables described in other studies on the risk of infection or hospitalization by the A(H1N1)pdm09 virus were included in the multivariate analysis.

In conclusion, the results of this study show that occupational exposure is a risk factor for influenza infection. Age and some comorbidities influenced hospitalization in the 2009–2010 and 2010–11 influenza seasons. Vaccination prevented influenza infection but did not prevent the complications leading to hospitalization.

FUNDING

The study was supported by the Ministry of Science and Innovation, Institute of Health Carlos III, Programme of Research on Influenza A/H1N1 (Grant GR09/0030), the Catalan Agency for the Management of Grants for University Research (AGAUR, Grant 2014 SGR 1403) and CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). The funders had no role in the study design, data collection, analysis, the decision to publish, or the preparation of the manuscript. The authors declare no conflict of interest relating to the material presented in this

Article. Its contents, including any opinions and/or conclusions expressed, are solely those of the authors.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors gratefully acknowledged the CIBERESP Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group for its contribution to this study. The members of the CIBERESP Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group are:

Andalusia: E Azor, J Carrillo, R Moyano, JA Navarro, M Vázquez, F Zafra (Sentinel Physicians), MA Bueno, M Delgado, ML Gómez, M Mariscal, B Martínez, JP Quesada, M Sillero (Compl. Hosp. Jaén), M Delgado (Universidad de Jaén), M Carnero, J Fernández-Crehuet, J del Diego Salas (Hosp. Virgen de la Victoria), V Fuentes (Hosp. Costa del Sol), V Gallardo, E Pérez (Servicio de Epidemiología), R López (Hosp. Infanta Elena de Huelva), JR Maldonado (Hosp. Torrecárdenas), A Morillo (Hosp. Virgen del Rocío), I Pedrosa Corral, MF Bautista, JM Navarro, M Pérez (Lab. Referencia Gripe), S Oña (Hosp. Carlos Haya), MJ Pérez (Hosp. Virgen de Valme), MC Ubago (Hosp. Virgen de las Nieves), M Zarzuela (Hosp. Puerta del Mar). Castile and Leon: V Martín, P Sanz (Universidad de León), D Carriedo, F Díez, I Fernández, S Fernándezf (Compl. Asist. Universitario, León), JJ Castrodeza, A Pérez (Dir. General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación), R Ortiz de Lejarazu (Centro Nacional de Gripe, Valladolid), J Ortiz (Hosp El Bierzo), A Pueyo, JL Viejo, A Seco (Compl. Asist. Burgos), P Redondo (Serv. Territorial de Sanidad y Bienestar Social, León), T Fernandez, A Molina (Inst. Biomedicina, Universidad de León). Catalonia: A Domínguez (Universitat de Barcelona), A Agustí, A Torres, A Trilla, A Vilella (Hosp. Clínic); F Barbé (Hosp. Arnau de Vilanova); L Blanch, G Navarro (Hosp. Sabadell); X Bonfill, J López-Contreras, V Pomar, MT Puig (Hosp. Sant Pau); E Borràs, A Martínez, N Torner (Dir. General de Salut Pública); C Bravo, F Moraga (Hosp. Vall d'Hebrón); F Calafell (Universitat Pompeu Fabra); J Caylà, C Tortajada (Agencia de Salud Publica de Barcelona); I Garcia, J Ruiz (Hosp. Germans Trias i Pujol); JJ García (Hosp. Sant Joan de Deu); M Baricot, O Garín, P Godoy, N Soldevila (CIBERESP); J Alonso (IMIM-Hosp. del Mar), J Gea, JP Horcajada (Universitat Pompeu Fabra-CIBER Enfermedades Respiratorias);

T Pumarola (Red Esp. Inv. en Patología Infecciosa); N Hayes (Hosp. Clínic_CRESIB); A Rosell, J Dorca (Hosp de Bellvitge), Marc Saez (Universidad de Girona). Madrid: A Castro (CIBER Enfermedades Respiratorias); C Álvarez, M Enríquez, A Hernández Voth, F Pozo (Hosp. 12 de Octubre), F Baquero, R Cantón, JC Galán, A Robustillo, M Valdeón (Hosp. Universitario Ramón y Cajal); E Córdoba, F Domínguez, M García Barquero, J García, R Génova, E Gil, S Jiménez, MA Lopaz, J López, F Martín, ML Martínez, M Ordoñas, E Rodríguez, S Sánchez, C Valdés (Área de Epidemiología, Comunidad de Madrid), JR Paño, M Romero (Hosp. Universitario La Paz). Navarre: J Castilla, A Martínez, L Martínez (Inst. de Salud Pública), M Ruiz, P Fanlo, F Gil, V Martínez-Artola (Compl. Hosp. Navarra), ME Ursua, M Sota, MT Virto, J Gamboa, F Pérez-Afonso (Sentinel Physicians). The Basque Country: U Aguirre, A Caspelastegui, PP España, S Garcia (Hosp. Galdakao), JM Antoñana, I Astigarraga, JI Pijoan, I Pocheville, M Santiago, JI Villate (Hosp. Cruces), J Arístegui, A Escobar, MI Garrote (Hosp. Basurto), A Bilbao, C Garaizar (Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias), G Cilla, J Korta, E Pérez-Trallero, C Sarasqueta (Hosp. Donostia), F Aizpuru, JL Lobo, C Salado (Hosp. Txagorritxu), J Alustiza (Hosp. Mendaro), FJ Troya (Hosp. de Santiago). Valencia Community: F González-Candelas (FISABIO-Universidad de Valencia) J Blanquer (Hosp. Clínic), M Morales (Hosp. Doctor Peset).

REFERENCES

- Ahmed F, Lindley MC, Allred N *et al.* (2014) Effect of influenza vaccination of healthcare personnel on morbidity and mortality among patients: systematic review and grading of evidence. *Clin Infect Dis*; 58: 50–7.
- Alagappan K, Silverman RA, Hancock K *et al.* (2013) Seropositivity for influenza A(H1N1)pdm09 virus among frontline health care personnel. *Emerg Infect Dis*; 19: 140–3.
- Badia X, Roset M, de Oro TA *et al.* (2008) A study of the economic impact of influenza of the labour environment. *Rev Asoc Esp Espec Med Trab*; 17:22–9.
- Bandaranayake D, Huang QS, Bissielo A *et al.* (2010) Risk factors and immunity in a nationally representative population following the 2009 influenza A(H1N1) pandemic. *PLoS One*; 14: e13211.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2009) Interim guidance on infection control measures for 2009 H1N1 Influenza in healthcare settings, including protection of healthcare personnel. H1N1 Flu. Available at http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_infection_control.htm. Accessed February 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2009) Update: novel influenza A(H1N1) virus infections - worldwide, may 6, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 58: 453–58.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013) Prevention strategies for seasonal influenza in healthcare setting. Available at <http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings.htm>. Accessed February 2016.
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. (2014) Informe de Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2013–2014. Available at http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20132014/home/Informacion_adicional_SVGE_temporada2013-14.pdf. Accessed February 2016.
- Department of Labor. United States of America. (2009) Guidance on preparing workplaces for an influenza pandemic. OSHA 3327-05R 2009. Available at <https://www.osha.gov/Publications/OSHA3327pandemic.pdf>. Accessed February 2016.
- Domínguez A, Alonso J, Astray J *et al.* (2011) Risk factors of influenza (H1N1) 2009 hospitalization and effectiveness of pharmaceutical and non-pharmaceutical interventions and its prevention. A case-control study. *Rev Esp Salud Publica*; 85: 3–15.
- Generalitat de Catalunya. Epidemia de gripe en valores máximos. Available at <http://web.gencat.cat/es/actualitat/detall/Epidemia-de-grip-en-valors-maxims-00001>. Accessed May 2016.
- Gilca R, De Serres G, Boulianne N *et al.* (2011) Risk factors for hospitalization and severe outcomes of 2009 pandemic H1N1 influenza in Quebec, Canada. *Influenza Other Respir Viruses*; 5: 247–55.
- Godoy P, Castilla J, Delgado-Rodríguez M *et al.* (2012) Effectiveness of hand hygiene and provision of information in preventing influenza cases requiring hospitalization. *Prev Med*; 54: 434–39.
- Hudson B, Toop L, Mangin D *et al.* (2013) Pandemic influenza A(H1N1)pdm09: risk of infection in primary healthcare workers. *Br J Gen Pract*; 63: e416–22.
- Instituto Nacional de Estadística. (2011) Clasificación Nacional de Ocupaciones 2011. (CNO 2011). Available at <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t40/cno11&file=inebase>. Accessed February 2016.
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM *et al.* (2009) Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med*; 361: 1935–44.
- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA *et al.* (2009) H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*; 374: 429–30.
- Kissling E, Valenciano M, Buchholz U *et al.* (2014) Influenza vaccine effectiveness estimates in Europe in a season with three influenza type/subtypes circulating: the I-MOVE

- multicentre case-control study, influenza season 2012/13. *Euro Surveill*; 19.
- Kwok K, Cowling B, Wei V *et al.* (2014) Social contacts and the locations in which they occur as risk factors for influenza infection. *Proc Biol Sci*; 22: 281.
- Lau L, Nishiura H, Ip D *et al.* (2012) Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1): a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*; 4: 531–42.
- Lobo RD, Oliveira MS, Garcia CP *et al.* (2013) Pandemic 2009 H1N1 influenza among health care workers. *Am J Infect Control*; 41: 641–47.
- Luckhaupt SE, Sweeney MH, Funk R *et al.* (2012) Influenza-associated hospitalizations by industry, 2009–10 influenza season, United States. *Emerg Infect Dis*; 18: 556–62.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. (2009) Información importante sobre la gripe A (H1N1). Actualización de 24 de noviembre de 2009. Available at <https://www.msssi.gob.es/servCiudadanos/alertas/preguntasFrecuentes.htm#enlacegb>. Accessed February 2016.
- Oxford J, Berezin EN, Courvalin P *et al.* (2014) The survival of influenza A(H1N1)pdm09 virus on 4 household surfaces. *Am J Infect Control*; 42: 423–5.
- de Perio MA, Brueck SE, Mueller CA *et al.* (2012) Evaluation of 2009 pandemic influenza A (H1N1) exposures and illness among physicians in training. *Am J Infect Control*; 40: 617–21.
- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. (2011) Vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe en España. Temporada 2010–11. Available at http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Informe_casos_graves_hospitalizados_2010-2011_07septiembre2011.pdf. Accessed April 2016.
- Schlesselman JJ. (1982) *Case-control studies. Design, conduct, analysis*. New York: Oxford University Press.
- Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA *et al.* (2010) Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*; 303: 1517–25.
- Suarthana E, McFadden JD, Laney AS *et al.* (2010) Occupational distribution of persons with confirmed 2009 H1N1 influenza. *J Occup Environ Med*; 52: 1212–6.
- Tellier R. (2006) Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerg Infect Dis*; 12: 1657–62.
- Thompson DL, Jungk J, Hancock E *et al.* (2011) Risk factors for 2009 pandemic influenza A (H1N1)-related hospitalization and death among racial/ethnic groups in New Mexico. *Am J Public Health*; 101: 1776–84.
- Treanor JJ. (2014) Influenza viruses. In Kaslow RA, Stanberry LR, Le Duc JW, editors. *Viral infections of humans*. 5th ed. New York: Springer, pp. 455–478.
- Van Dijk C, Hooiveld M, Jentink A *et al.* (2015) Experiences of general practitioners and practice assistants during the influenza A (H1N1) pandemic in the Netherlands: A cross-sectional survey. *PLoS ONE*; 10: 1–11.
- Vinck L, Isken L, Hooiveld M *et al.* (2011) Impact of the 2009 influenza A(H1N1) pandemic on public health workers in the Netherlands. *Euro Surveill*; 16: 1–7.
- Williams CJ, Schweiger B, Diner G *et al.* (2010) Seasonal influenza risk in hospital healthcare workers is more strongly associated with household than occupational exposures: results from a prospective cohort study in Berlin, Germany, 2006/07. *BMC Infect Dis*; 10: 8.
- World Health Organisation. (2016) Global database on body mass index. *BMI Classification*. Available at http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Accessed February 2016.

5. Discussió

5. Discussió

5.1. Associació entre ocupació i infecció per virus de la grip

La classe social ocupacional no es va associar amb la infecció per grip, però el poder estadístic per detectar diferències va ser baix. La manca de diferència en el risc d'infecció entre els treballadors manuals i no manuals és consistent amb els estudis que assenyalen que el risc més gran d'infecció s'associa únicament amb ocupacions amb major exposició social u ocupacional¹¹⁷.

Aquest fet el vam poder comprovar en observar que els individus amb alt risc d'exposició ocupacional tenien dues vegades més risc d'infecció per grip que les persones amb baixa exposició ORa: 2,14 (IC del 95%: 1,25-3,66). Es va observar un efecte dosi-resposta clar entre el risc de l'exposició ocupacional i la infecció per virus de la grip. Això suggereix que la classificació de riscos laborals utilitzada, basada en la classificació del document OSHA 3327-05R 2009 del Departament de Treball dels Estats Units d'Amèrica, permet detectar diferències entre les ocupacions pel que fa a la infecció pel virus de la grip.

En el camp de l'exposició ocupacional, Suarhana et al.¹¹⁸ van trobar resultats similars als observats en aquesta tesi en detectar un nombre de casos de grip A(H1N1)pdm09 confirmats per laboratori major en treballadors dels serveis sanitaris que en altres grups ocupacionals, en concret tres vegades més.

Altres estudis duts a terme durant la pandèmia pel virus A(H1N1)pdm09 però, no van trobar evidència d'un major risc d'infecció al personal sanitari dels serveis d'atenció primària. El major estudi serològic de grip pandèmica incloent 1027 treballadors sanitaris de Nova Zelanda (metges de família, infermeres i recepcionistes) d'assistència primària com hipotèticament representants d'un alt risc d'exposició ocupacional va detectar una seropositivitat del 22% enfront al virus de la grip A(H1N1)pdm09, molt similar a la del 20-25% trobada en la població general de Nova Zelanda de més de 20 anys d'edat^{119,120}. L'estudi no va trobar diferències entre homes i dones. Es van observar resultats similars en estudis comparant els treballadors dels hospitals d'aguts amb d'altres membres del personal de l'hospital no sanitari^{121,122,123}. Alagappan et al. van trobar que els treballadors dels serveis d'urgències amb una alta exposició a la grip durant la primera ona pandèmica a Nova York tenia una seropositivitat del 21%¹²³. Les taxes de seropositivitat similars a altres treballadors

que es troben en treballadors sanitaris en aquests estudis podrien explicar-se per la correcta aplicació de les mesures de protecció contra la transmissió de malalties¹²².

5.2 Associació entre ocupació i hospitalització per grip

Els treballadors manuals van mostrar al nostre estudi un 53% més de risc de ser hospitalitzats una vegada que havien estat infectats amb el virus de la grip A(H1N1)pdm09. Aquest major risc d'hospitalització de la classe social més baixa és congruent amb una recent metanàlisi de Tricco et al.¹²⁴ que evidencia un major risc d'hospitalització dels grups socialment vulnerables en comparació amb els socialment més afavorits. En aquesta metanàlisi, el risc d'hospitalització considera condicions de salut com l'embaràs i comorbiditats de malalties cròniques pulmonars, malalties del cor i la diabetis. Un altre estudi realitzat per Van Kerkhove et al. combina dades dels programes governamentals de vigilància de la grip en 19 països, inclòs l'estat espanyol, i els grups socials vulnerables presenten un major risc d'hospitalització després d'haver ajustat pels mateixos factors demogràfics, conductes de risc i patologies de base que hem considerat en el present estudi¹²⁵.

Van Raalte et al. analitzen l'esperança de vida al llarg de més de quatre dècades (1971-2010) a Finlàndia i havent utilitzat una classificació de la classe social ocupacional de quatre categories (manual, no-manual inferior, no-manual superior i d'altres) arriben a la conclusió de que existeixen disparitats entre classes socials en l'accés als nous tractaments mèdics i a les campanyes de prevenció i promoció de la salut¹²⁶, circumstàncies que no serien aplicables al nostre estudi, ja que durant el període d'estudi el sistema sanitari públic espanyol era universal i lliure.

El nostre estudi confirma que els factors de risc per a la hospitalització són diferents dels de la infecció. L'edat és probablement la variable que mostra més clarament aquesta diferència. Si bé el risc d'hospitalització va augmentar notablement amb l'edat, com indiquen també altres autors¹²⁷, els grups de major edat s'associen a un risc molt baix d'infecció, suggerint que les persones de més edat tindrien immunitat natural enfront del virus pandèmic. Aquest resultat està en línia amb l'informe de Hoschler et al.¹²⁸ i s'explica pel gran augment dels nivells d'anticossos després de l'hivern 2010-11 en persones de més de 75 anys.

L'exposició ocupacional al virus pandèmic també pot resultar en hospitalització. Utilitzant dades dels Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dels Estats Units per a la

prevenció de la transmissió del virus, Luckhaupt et al. van trobar que les persones empleades tenien una taxa d'hospitalitzacions per grip molt menor que la població general dels Estats Units¹²⁹. Aquesta troballa no és sorprenent i s'explica perquè l'estat de salut de la població laboralment activa és més favorable que el de la població no treballadora. A més, en els joves, la prevalença de malalties cròniques és menor i per tant, la probabilitat de ser hospitalitzats per grip també és menor.

Aquests autors van trobar majors taxes d'hospitalització per grip en els professionals del sector del transport i l'emmagatzematge (OR: 1,53; IC del 95%: 1,18-1,54), dels serveis administratius i de suport, de la gestió de residus i descontaminació de serveis (OR: 1,51; IC del 95%: 1,18-1,91) i dels treballadors que tenen cura de la salut (OR: 1,46; IC del 95%: 1,26-1,70) i menors taxes d'hospitalització en els treballadors del sector de manufactures (OR: 0,45; IC del 95%: 0,33-0,60) i del sector de l'administració pública (OR: 0,58; IC del 95% : 0,40-0,82). Les diferències en el risc d' hospitalització per grip en funció de l'ocupació poden estar relacionades amb les característiques demogràfiques i de salut subjacents dels diferents sectors que configurem que unes tinguin major risc que les altres d'adquirir la infecció i de ser hospitalitzat, però també poden reflectir en part el risc d'exposició ocupacional¹³⁰. En el nostre estudi, l'efecte protector de pertànyer al grup de més alta exposició ocupacional envers l'hospitalització podria explicar-se per les millors condicions de salut i socials dels treballadors sanitari i suggereix que els factors de risc per a la infecció per grip són diferents dels de l'hospitalització.

Els resultats de la metanàlisi de Mertz et al. sobre la infecció i l'hospitalització durant l'embaràs conclouen en la mateixa direcció que el nostre estudi: l'embaràs és un factor de risc important per a l'hospitalització¹¹⁷. Aquest i d'altres estudis també confirmen la importància de tres malalties cròniques (MPOC, diabetis i malalties cardiovasculars) per al risc d'hospitalització per grip^{117,131}.

Els nostres resultats van mostrar que l'embaràs era un factor de risc tant per a la infecció per grip com per a l'hospitalització. Això pot ser degut a canvis en el sistema immunitari i en el sistema respiratori. Altres autors han informat que les dones embarassades hospitalitzades tenen un major risc de complicacions de les infeccions pel virus pandèmic¹³².

Les estratègies per prevenir la grip estacional als treballadors sanitaris inclouen la promoció de la vacunació anual contra la grip estacional i la provisió d'informació sobre les mesures higièniques de prevenció de la grip (higiene respiratòria) així com el rentat i/o desinfecció de mans freqüent¹³³.

5.3 Efectivitat de la vacuna antigripal

L'efectivitat de la vacuna en la prevenció de la infecció es va estimar en el 59% (IC del 95%: 27% - 77%) quan es van comparar els casos ambulatoris amb grip amb controls ambulatoris sense grip i va arribar al 74% (IC 95% 42%-88%) quan es va tenir en compte el nivell de risc ocupacional. Aquests valors són similars als trobats en l'estudi europeu de casos i controls multicèntric de Kissling et al.¹³⁴ durant la temporada 2010-2011, que és del 41,3% (IC del 95%: 2,6-66,4) en persones d'edats entre 15 i 59 anys i del 59,9% (IC del 95%: 16,7-80,7) en persones de més de 60 anys. En un estudi de casos i controls que inclou a totes les franges d'edat realitzat al Regne Unit al 2010-2011, Pebody et al.¹³⁵ van trobar una efectivitat vacunal del 57% (IC del 95%: 42-68). En un estudi de casos i controls a Anglaterra i Escòcia que es va dur a terme durant la temporada 2009-2010, Hardelid et al.¹³⁶ van trobar una efectivitat el 72% (IC del 95%: 21-90).

5.4 Fortaleses i limitacions dels estudis

Els estudis realitzats en aquesta tesi tenen diverses fortaleses. Es tracta d'estudis que involucren centres hospitalaris i extrahospitalaris de set comunitats autònomes distribuïdes per tot el territori espanyol. Tots els casos ambulatoris i hospitalitzats van ser confirmats per RT-PCR i la vacunació i les condicions mèdiques dels participants es van obtenir directament dels registres mèdics. Per garantir l'associació observada entre la classe ocupacional, totes les variables descrites en altres estudis sobre el risc d'infecció o hospitalització per A(H1N1)pmd09 s'han inclòs a l'anàlisi.

No obstant això, hi ha algunes limitacions relacionades amb el registre del tipus d'ocupació que s'ha realitzat mitjançant la codificació de l'última ocupació expressada literalment per cada individu estudiat. Seguint les recomanacions de Domingo-Salvany⁹⁴ hi ha dues formes de preguntar sobre la classe d'ocupació: la que hem utilitzat en aquest estudi, una sola pregunta oberta sobre l'ocupació actual o anterior i la mateixa pregunta amb 6 respostes d'opció múltiple. Tanmateix, atès que ha estat la mateixa persona la que ha classificat els individus segons el literal que constava, pensem que el possible biaix d'informació existent respecte aquesta variable és mínim i en tot cas no invalida els resultats ni les conclusions a les que hem arribat amb l'indicador triat per mesurar la classe social, en el nostre cas, l'ocupació.

Pel que fa a l'ús de l'ocupació com a exponent de la classes social, com s'ha comentat anteriorment, aquest és un indicador molt vàlid per mesurar la classe social, però hauria estat útil combinar-lo amb altres indicadors com ara l'habitatge en propietat o la suma d'ingressos anuals familiars⁷⁸.

6. CONCLUSIONS

6. Conclusions.

1. Els treballadors manuals tenen un major risc d'hospitalització (ORa: 1,53 ; IC del 95%: 1,31-2,01) quan pateixen la infecció per la grip A(H1N1)pdm09 que els treballadors no manuals.
2. El risc d'infecció és similar per als treballadors manuals que per als treballadors no manuals (ORa: 0,97 ; IC del 95%: 0,74-1,27), però cal dir que el poder estadístic per a detectar diferències de l'estudi va ser baix: 25,9%.
3. L'efectivitat ajustada de la vacuna en la prevenció de la grip ha estat del 59% (IC del 95%: 27% - 77%) quan es comparen els casos ambulatoris amb grip amb controls ambulatoris sense grip i arriba al 74% (IC 95%: 42%-88%) quan es té en compte el risc ocupacional.
4. Les persones que tenen determinades ocupacions considerades de risc per a la infecció pel virus de la grip, incloent el personal sanitari que contacta amb pacients, tenen un major risc d'infectar-se pel virus de la grip que les persones que treballen en ocupacions que no comporten contacte amb públic (ORa: 2,14; IC del 95%:1,25-3,66)
5. No es va observar associació entre haver tingut una exposició de risc i ser hospitalitzat a causa de la grip. El grup d'alta exposició ocupacional va presentar un menor risc d'hospitalització (ORa: 0,40; IC del 95%:0,19-0,86) com a conseqüència de la infecció respecte al grup de més baixa exposició ocupacional.
6. Tenir més de 30 anys i patir algunes patologies concretes com la MPOC, altres patologies respiratòries cròniques, les patologies cardiovasculars cròniques, l'hepatopatia crònica, la diabetis, l'obesitat i estar amb tractament amb

corticosteroides van influir de manera important en el risc de ser hospitalitzat a causa de la grip en les temporades 2009-2010 i 2010-11.

7. Tenint en compte el tipus d'exposició ocupacional, la vacunació va evitar l'adquisició de infecció de la grip (ORa 0,26; IC del 95% 0,12-0,58), però no es va associar a la prevenció de la hospitalització (ORa: 2,49; IC del 95%: 0,91-6,79).

7. BIBLIOGRAFIA

7. Bibliografia

1. Hirsch A. Handbook of geographical and historical pathology. 2a ed. Londres: The New Sydenham Society, 1883.
2. Crosby AW. Epidemic and peace, 1918. Part IV. Westport, CT: Greenwood Press, 1976.
3. Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. Lancet 1933; 2:66-68.
4. Francis T Jr. A new type of virus from epidemic influenza. Science 1940; 92:405-408.
5. Taylor RM. A further note on 1233 ("influenza C") virus. Arch Gesamte Virusforsch 1951; 4:485-495.
6. Francis T Jr, Salk JE, Pearson HE, et al. Protective effect of vaccination against influenza A. Proc Soc Exp Biol Med 1944; 55:104-105.
7. Smorodintseff AA, Tushinsky MD, Drobyshevskaya AI, et al. Investigation of volunteers infected with the influenza virus. Am J Med Sci 1937; 194:159-170.
8. Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. A: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al., editors. Fields Virology, 4a ed. Filadèlfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; pp. 1487-1531.
9. Steinhauer DA, Wharton SA. Structure and function of the haemagglutinin. A: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ editors. Textbook of Influenza. Oxford: Blackwell Science, 1998; pp. 54-64.
10. Noda T, Sagara H, Yen A, et al. Architecture of ribonucleoprotein complexes in influenza A virus particles. Nature 2006; 439:490-492.
11. Hay AJ. The action of adamantanamines against influenza A viruses: inhibition of the M2 channel protein. Semin Virol 1992; 3:21-30.
12. Palese P, Compans RW. Inhibition of influenza virus replication in tissue culture by 2-deoxy-2,3 dehydro-N-trifluoroacetylneuraminic acid (FANA): mechanism of action. J Gen Virol 1976; 33:159-163.
13. Centers for Disease Control and Prevention. How the flu virus can change "shift" and drift". Disponible a: <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm> [Consultat online el 6 de setembre de 2016].
14. Treanor J. Influenza (Including Avian Influenza and Swine Influenza). A: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Principles and practice of infectious diseases, 8a ed. Filadèlfia: Elsevier, 2015; pp. 2000-2029.
15. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, et al. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. Arch Intern Med 2000; 160:3243-3247.
16. Imboden JB, Canter A, Cluff LE. Convalescence from influenza: a study of the psychological and clinical determinants. Arch Intern Med 1961; 108:393-399.

17. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al . The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006; 355: 31-40.
18. Neuzil KM, O'Connor TZ, Gorse GJ, et al. Recognizing influenza in older patients with chronic obstructive pulmonary disease who have received influenza vaccine. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 169-174.
19. Babcock HM, Merz LR, Fraser VJ. Is influenza an influenza-like illness? clinical presentation of influenza in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 266-270.
20. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, et al. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000; 181: 831-837.
21. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292:1333-1340.
22. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289:179-186.
23. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1708-1719.
24. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302:1872-1879 .
25. Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, et al. Burden of seasonal influenza hospitalization in children, United States, 2003 to 2008. *J Pediatr* 2010; 157:808-814.
26. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol* 2010; 177:166-175.
27. Ampofo K, Gesteland PH, Bender J, et al. Epidemiology, complications, and cost of hospitalization in children with laboratory confirmed influenza infection. *Pediatrics* 2006; 118:2409-2417.
28. Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78:1172-1175.
29. Widelock D, Csizmas L, Klein S. Influenza, pregnancy, and fetal outcome. *Public Health Rep* 1963; 78:1-11.
30. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:95-100.
31. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303:1517-1525.
32. Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, et al. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2010; 115:717-726.

33. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374:451-458.
34. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, et al. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2009; 362:27-35.
35. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis* 2011; 52:301-312.
36. Yu H, Feng Z, Uyeki TM, et al. Risk factors for severe illness with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *Clin Infect Dis* 2011; 52:457-465.
37. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS ONE* 2010; 5:e9694.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Deaths related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) among American Indian/Alaska Natives: 12 states, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:1341-1344.
39. Zarychanski R, Stuart TL, Kumar A, et al. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. *CMAJ* 2010; 182:257-264.
40. Kelly H, Mercer G, Cheng A. Quantifying the risk of pandemic influenza in pregnancy and Indigenous people in Australia in 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: pii=19441.
41. Thompson DL, Jungk J, Hancock E, et al. Risk factors for 2009 pandemic influenza A (H1N1)-related hospitalization and death among racial/ethnic groups in New Mexico. *Am J Public Health* 2011; 101:1776-1784.
42. Dee DL, Bensyl DM, Gindler J, et al. Racial and ethnic disparities in hospitalizations and deaths associated with 2009 pandemic Influenza A (H1N1) virus infections in the United States. *Ann Epidemiol* 2011; 21:623-630.
43. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302:1872-1879.
44. Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, et al. Burden of seasonal influenza hospitalization in children, United States, 2003 to 2008. *J Pediatr* 2010; 157:808-814.
45. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol* 2010; 177:166-175.
46. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361:1935-1944.
47. Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302:1896-1902.

48. Corey L, Rubin RJ, Hattwick MA, et al. A nation wide outbreak of Reye's syndrome: its epidemiologic relationship of influenza B. *Am J Med* 1976; 61:615-625.
49. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999; 354:1277-1282
50. Hurwitz ES. Reye's syndrome. *Epidemiol Rev* 1989; 11:249-253.
51. Halpin TJ, Holtzhauer FJ, Campbell RJ, et al. Reye's syndrome and medication use. *JAMA* 1982; 248:687-691.
52. Simon NM, Rovner RN, Berlin BS. Acute myoglobinuria associated with type A2 (Hong Kong) influenza. *JAMA* 1970; 212:1704-1705.
53. Dietzman DE, Schaller JG, Ray CG, et al. Acute myositis associated with influenza B infection. *Pediatrics* 1976; 57:255-258.
54. Peebles PJ, Dhara R, Brammer L, et al. Influenza-associated mortality among children: United States: 2007-2008. *Influenza Other Respir Viruses* 2011; 5:25-31.
55. Cox CM, Blanton L, Dhara R, et al. 2009 Pandemic influenza A (H1N1) deaths among children: United States, 2009–2010. *Clin Infect Dis* 2011; 52:S69-74.
56. Shinjoh M, Bamba M, Jozaki K, et al. Influenza A-associated encephalopathy with bilateral thalamic necrosis in Japan. *Clin Infect Dis* 2000; 31:611-613.
57. Surtees R, DeSousa C. Influenza virus associated encephalopathy. *Arch Dis Child* 2006; 91:455- 456.
58. Togashi T, Matsuzono Y, Narita M. Epidemiology of influenza-associated encephalitis-encephalopathy in Hokkaido, the northern island of Japan. *Pediatr Int* 2000; 42:192-196.
59. Keren R, Zaoutis TE, Bridges CB et al. Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. *JAMA* 2005; 294:2188-2194.
60. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson DW, et al. The impact of influenza epidemics on mortality introducing a severity index. *Am J Pub Health* 1997; 87:1944-1950.
61. Simonsen L, Taylor R, Viboud C, et al. US flu mortality estimates are based on solid science. *BMJ* 2006; 332:177-178.
62. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289:179-186.
63. Sullivan KM, Monto AS, Longini IM. Estimates of the US health impact of influenza. *Am J Pub Health* 1993; 83:1712-1716.
64. Higgins MW, Longini IM. The Tecumseh Community Health Study. *Prog Clin Biol Res* 1984; 147:43-45.
65. Kavet J. A perspective on the significance of pandemic influenza. *Am J Pub Health* 1977; 67:1063-1070.

66. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995; 333:889-893.
67. Neuzil KM, Hohlbein C, Zhu Y. Illness among schoolchildren during influenza season: effect on school absenteeism, parental absenteeism from work, and secondary illness in families. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:986-991.
68. Keech M, Scott AJ, Ryan PJ. The impact of influenza and influenza-like illness on productivity and healthcare resource utilization in a working population. *Occup Med* 1998; 48:85-90.
69. Barker WH, Borisute H, Cox C. A study of the impact of influenza on the functional status of frail older people. *Arch Intern Med* 1998; 158:645-650.
70. Glezen WP, Keitel WA, Taber LH, et al. Age distribution of patients with medically-attended illnesses caused by sequential variants of influenza A/H1N1: comparison to age-specific infection rates, 1978-1989. *Am J Epidemiol* 1991; 133:296-304.
71. Anderson S. Analysis of Spanish flu cases in 1918–1920 suggests transfusions might help in bird flu pandemic. American College of Physicians, 2006.
72. National Institutes of Health. Bacterial pneumonia caused most deaths in 1918 influenza pandemic. Disponible a: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/bacterial-pneumonia-caused-most-deaths-1918-influenza-pandemic>
73. Centers for Disease Control and Prevention. Pandemic influenza story book. Disponible a: <http://www.flu.gov/pandemic/history/storybook/>
74. Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005; 353:2559-2567.
75. Gilca R, de Serres G, Boulianne R et al. Risk factors for hospitalization and severe outcomes of 2009 pandemic H1N1 influenza in Quebec, Canada. *Influenza Other Respir Viruses* 2011; 5:247-255.
76. Kwok K, Cowling B, Wei V, et al. Social contacts and the locations in which they occur as risk factors for influenza infection. *Proc Biol Sci* 2014; 281:20140709.
77. Rosen G. A history of public health. The Johns Hopkins University Press, 1958.
78. Marmot MG, Wilkinson RG. Social determinants of health. Oxford: Oxford University Press, 1999.
79. Bourdieu P. *La distinction (A Social Critique of the Judgement of Taste)*. Harvard University Press, 1987. ISBN 9780674212770
80. Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD. *The Global Epidemiology of Infectious Diseases*. Ginebra: WHO Health Organization, 2004.
81. Acevedo-Garcia D. Residential segregation and the epidemiology of infectious diseases. *Soc Sci Med* 2000; 51:1143-1161.

82. Chung YK, Ahn Y-S, Jeong JS. Occupational infection in Korea. *J Korean Med Sci* 2010; 25(Suppl):S53-S61.
83. Lim VKE. Occupational Infections. *Malays J Pathol* 2009; 31:1-9.
84. Chan EH, Brewer TF, Madoff LC, et al. Global capacity for emerging infectious disease detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:21701-21706.
85. Sepkowitz KA, Eisenberg L. Occupational deaths among healthcare workers. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1003-1008.
86. Sagoe-Moses C, Pearson RD, Perry J, Jagger J. Risks to healthcare workers in developing countries. *N Engl J Med* 2001; 345:538-541.
87. Mohamed O, Jinabhai CC, Taylor M, Yancey A. The preparedness of emergency medical services against occupationally acquired communicable diseases in the prehospital environment in South Africa. *Emerg Med J* 2007; 24:497-500.
88. Bonetta S, Bottega S, Mosso S, Sampò S, and Carraro E. Assessment of microbiological indoor air quality in an Italian office building equipped with an HVAC system. *Environ Monit Assess* 2010; 161:473-483.
89. BC Government and Service Employees' Union and BC Public Service Agency. Guide to prevention and control of infectious diseases in the workplace. British Columbia: BC Public Service Agency and the BC Government and Services Employees Union, 2007.
90. Charland K, Brownstein JS, Verma A, et al. Socio-economic disparities in the burden of seasonal influenza: the effect of social and material deprivation on rates of influenza infection. *PLoS ONE* 2011; 6:e17207.
91. Woodward A, Kawachi I. Why reduce health inequalities? *J Epidemiol Community Health* 2000; 54:923-929.
92. Domingo-Salvany A, Regidor E, Alonso J, Alvarez-Dardet C. Working Group of the Spanish Society of Epidemiology and the Spanish Society of Family and Community Medicine. Proposal for a social class measure. *Aten Primaria* 2000; 25:132-151.
93. Álvarez-Dardet C, Alonso J, Domingo A. The measurement of social class in health sciences. Barcelona: Sociedad Española de Epidemiología, 1995.
94. Domingo-Salvany A, Marcos J. Propuesta de un indicador de "clase social" basado en la ocupación. *Gac Sanit* 1989; 3:320-326.
95. Coma A, Martí M, Fernandez E. Educational and occupational social class: their relationship as indicators of socioeconomic position to study social inequalities in health using health interview surveys. *Aten Primaria* 2003; 324:208-215.
96. Domingo-Salvany A, Bacigalupe A, Carrasco JM, et al. Propuestas de clase social neoweberiana y neomarxista a partir de la Clasificación Nacional de Ocupaciones 2011. *Gac Sanit* 2013; 27:263-272.

97. Weber M. Social classification and class structure. A: Henderson AM, Parsons T. Theory of Social Economic Organization. Nova York: Talcott Parsons; 1947.
98. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Novel influenza A (H1N1) virus infections worldwide, May 6, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58:453-458.
99. Haagsma JA, Luqman T, Heederik DJ, et al. Infectious disease risks associated with occupational exposure. Occup Environ Med 2012; 69:140-146.
100. Badia X, Roset M, de Oro A, et al. A study of the economic impact of influenza of the labour environment. Rev Asoc Esp Espec Med Trab 2008; 17:22-29.
101. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on infection control measures for 2009 H1N1 Influenza in healthcare settings, including protection of healthcare personnel. H1N1 Flu. 2010. Disponible a: http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_infection_control.htm
102. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. Información importante sobre la gripe A (H1N1). Actualización de 24 de noviembre de 2009. Disponible a: <https://www.msssi.gob.es/servCiudadanos/alertas/preguntasFrecuentes.htm#enlacegb>. [Consultat online el 15 d'octubre de 2014].
103. U.S. Department of Labor. Guidance on preparing workplaces for an influenza pandemic. OSHA 3327-05R 2009. Disponible a: <https://www.osha.gov/Publications/OSHA3327pandemic.pdf> [Consultat online el 15 Juliol de 2014].
104. Stokes J, Chenoweth AD, Waltz AD, et al. Results of immunization by means of active virus of human influenza. J Clin Invest 1937; 16:237-243.
105. Commission on Influenza. A clinical evaluation of vaccination against influenza. JAMA 1944; 124:982-985.
106. Davenport FM. Current knowledge of influenza vaccine. JAMA 1962; 182:11-13.
107. Dowdle WR. Influenza immunoprophylaxis after 30 years experience. A: Nayak DP, editor. Genetic variation among influenza viruses. Nova York: Academic Press; 1981. pp.525-534.
108. Glaser CA, Gilliam S, Thompson WW, et al. Medical care capacity for influenza outbreaks, Los Angeles. Emerg Infect Dis 2002; 8:569-574.
109. Barker WH. Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970-78. Am J Public Health 1986; 76:761-765.
110. Choi K, Thacker SB. Mortality during Influenza epidemics in the United States, 1967-1978. Am J Public Health 1982; 72:1280-1283. Doherty PC, Turner SJ, Webby RG,

- Thomas PG. Influenza and the challenge for immunology. *Nat Immunol* 2006; 7:449-455.
111. Beyer WE, de Bruijn IA, Palache AM, et al. The plea against annual influenza vaccination? "The Hoskins' Paradox" revisited. *Vaccine* 1998; 16:1929-1932.
 112. Hoskins TW, Davies JR, Allchin A, et al. Controlled trial of inactivated influenza vaccine containing the A-Hong Kong strain during an outbreak of influenza due to the A-England-42-72 strain. *Lancet* 1973; 2:116-120.
 113. Hoskins TW, Davies JR, Smith AJ, et al. Assessment of inactivated influenza-A vaccine after three outbreaks of influenza A at Christ's Hospital. *Lancet* 1979; 1:33-35.
 114. Agència de Salut Pública de Catalunya. Programa de vacunacions. Guia tècnica per a la campanya de vacunació antigripal estacional 2016. Campanya 2016-2017. Disponible a:
http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/recursos/protocols_i_recomanacions/06_grip/documents/arxiu/guia_tecnica_antigripal.pdf
 115. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza vaccine effectiveness, 2005-2016. Disponible a:
<http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm>
 116. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing the flu: Good health habits can help stop germs. Disponible a: <http://www.cdc.gov/flu/protect/habits.htm>
 117. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347:f5061.
 118. Suarathana E, McFadden JD, Laney AS, et al. Occupational distribution of persons with confirmed 2009 H1N1 influenza. *J Occup Environ Med* 2010; 52:1212-1216.
 119. Hudson B, Toop L, Mangin D, et al. Pandemic influenza A(H1N1)pdm09: risk of infection in primary healthcare workers. *Br J Gen Pract* 2013; 63:e416-22.
 120. Bandaranayake D, Huang QS, Bissielo A, et al. Risk factors and immunity in a nationally representative population following the 2009 influenza A(H1N1) pandemic. *PLoS ONE* 2010; 14:e13211.
 121. Kuster SP, Shah PS, Coleman BL, et al. Incidence of Influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2011; 6:e26239.
 122. Williams CJ, Schweiger B, Diner G, et al. Seasonal influenza risk in hospital healthcare workers is more strongly associated with household than occupational exposures: results from a prospective cohort study in Berlin, Germany, 2006/07. *BMC Infect Dis* 2010; 10:8.

123. Alagappan K, Silverman RA, Hancock K, et al. Seropositivity for influenza A(H1N1)pdm09 virus among frontline health care personnel. *Emerg Infect Dis* 2013; 19:140-143.
124. Tricco AC, Lillie E, Soobiah C, et al. Impact of H1N1 on socially disadvantaged populations: systematic review. *PLoS ONE* 2012; 7:6.
125. Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med* 2011; 8:e1001053.
126. Van Raalte AA, Martikainen P, Myrskylä M. Lifespan variation by occupational class: compression or stagnation over time? *Demography* 2014; 51:73-95.
127. Anderson NJ, Bonauto DK, Fan J, et al. Distribution of influenza-like illness (ILI) by occupation in Washington state, September 2009–August 2010. *PLoS ONE* 2012; 7:e48806.
128. Hoschler K, Thompson C, Andrews N, et al. Seroprevalence of Influenza A(H1N1)pdm09 Virus Antibody, England, 2010 and 2011. *Emerg Infect Dis* 2012; 18:1894-1897.
129. Luckhaupt SE, Sweeney MH, Funk M. et al. Influenza-associated hospitalizations by industry, 2009-10 influenza season, United States. *Emerg Infect Dis* 2012; 18:556-562.
130. Thompson DL, Jungk J, Hancock E, et al. Risk factors for 2009 pandemic influenza A (H1N1) related hospitalization and death among racial/ethnic groups in New Mexico. *Am J Public Health* 2011; 101:1776-1784.
131. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303:1517-1525.
132. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374:429-430.
133. Godoy P, Castilla J, Delgado-Rodríguez M, et al. Effectiveness of hand hygiene and provision of information in preventing influenza cases requiring hospitalization. *Prev Med* 2012; 54:434-439.
134. Kissling E, Valenciano M, Cohen JM, et al. I-MOVE multi-centre case control study 2010–11: overall and stratified estimates of influenza vaccine effectiveness in Europe. *PLoS ONE* 2011; 6:e27622.
135. Pebody RG, Andrews N, Fleming DM, et al. Age-specific vaccine effectiveness of seasonal 2010/2011 and pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines in preventing influenza in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2013; 141:620-630.

136. Hardelid P, Fleming DM, McMenamin J, et al. Effectiveness of pandemic and seasonal influenza vaccine in preventing pandemic influenza A(H1N1) 2009 infection in England and Scotland 2009–2010. *Euro Surveill* 2011; 16:pii:19763.

