



UNIVERSITAS
Miguel
Hernández

Características clínicas de pacientes hospitalizados por virus influenza y factores asociados a gravedad y su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Máster en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional

Curso 2017-2018

Trabajo Fin de Máster

Nombre del alumno/a: Patricia Martín-Moyano Cuevas

Nombre del tutor: Francisco Jover Díaz

RESUMEN:

Introducción: Las epidemias de gripe provocan anualmente un incremento significativo en las tasas de hospitalización y mortalidad predominando sobre todo en individuos mayores de 65 años y en aquéllos que presenten alguna condición clínica especial que los predisponga a padecer una gripe complicada.

Objetivos: El propósito de este estudio ha sido examinar las características clínicas y epidemiológicas, así como los factores asociados a gravedad e ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de los pacientes ingresados en el Hospital de la Plana de Villarreal (Castellón), con diagnóstico de gripe en la temporada 2017-2018.

Material y métodos: Se incluyeron 197 pacientes ingresados en el Hospital de la Plana con infección por gripe confirmada. Se realizaron comparaciones de las características clínicas y demográficas entre los pacientes que ingresaron en la Unidad de cuidados intensivos (UCI), y los que no ingresaron en dicha unidad.

Resultados: Del 1 de Octubre de 2017 al 1 de Abril de 2018 se notificaron un total de 197 ingresos por gripe. La mediana de edad de los pacientes ingresados fue de 76 años (rango de 19-95 años). El 73% era mayores de 65 años de edad. Casi el 90% de los pacientes ingresados tuvieron al menos un factor de riesgo para influenza grave, siendo la obesidad (57,6%) la comorbilidad asociada con más frecuencia. Ingresaron 15 pacientes en la UCI siendo la media de edad de 68 años y todos presentaron algún factor de riesgo de gripe complicada. Un IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ se asociaba significativamente con ingreso en UCI. La complicación más frecuente documentada fue la neumonía.

Conclusiones: La presencia de obesidad y otras comorbilidades, especialmente la cardiopatía y enfermedades pulmonares crónicas sugieren la posibilidad de un peor pronóstico de gripe.

Palabras clave: Influenza virus; Factores de riesgo; Unidad de cuidados intensivos; Obesidad.

ABSTRACT:

Introduction: Influenza epidemics cause a significant increase in hospitalization and mortality rates annually, predominantly in individuals older than 65 years and in those who have a special clinical condition that predisposes them to suffering from a complicated influenza.

Objectives: The purpose of this study was to examine the clinical and epidemiological characteristics, as well as the factors associated with severity and admission in the Intensive Care Unit of patients admitted to the Hospital de la Plana de Villarreal (Castellón), diagnosed with influenza in the 2017-2018 season.

Material and methods: We included 197 patients admitted to the Hospital de la Plana with confirmed influenza infection. Comparisons of clinical and demographic characteristics were made between patients admitted to the Intensive care Unit (ICU) and those who did not enter the unit.

Results: From October 1, 2017 to April 1, 2018 a total of 197 influenza admissions were reported. The median age of the admitted patients was 76 years (range of 19-95 years). 73% were over 65 years of age. Almost 90% of the admitted patients had at least one risk factor for severe influenza, with obesity (57.6%) being the most frequently associated comorbidity. 15 patients were admitted to the ICU, with an average age of 68 years and all of them had some risk factor for complicated influenza. A BMI > 30 kg/m² was significantly associated with admission to the ICU. The most frequent complication documented was pneumonia.

Conclusions: The presence of obesity and other comorbidities, especially heart disease and chronic lung diseases, suggest the possibility of a worse influenza prognosis.

Keywords: Influenza virus; Risk factor; Intensive care unit; Obesity.

INDICE

1. Introducción -----	5-8
2. Justificación e importancia del trabajo -----	9-11
3. Hipótesis del estudio -----	12
4. Objetivos -----	12
5. Material y Métodos	
5.1 Diseño del estudio -----	13
5.2 Sujetos del estudio -----	13
5.3 Variables	
5.3.1 Variable dependiente -----	14
5.3.2 Variables independientes -----	14
5.4 Fuente y recogida de datos -----	15
5.5 Análisis de datos -----	15
5.6 Limitaciones del estudio -----	15
6 Resultados -----	16-21
7 Discusión y análisis de resultados -----	22-24
8 Conclusiones -----	25
9 Bibliografía -----	26-30

1. Introducción

El virus de la gripe es un agente etiológico cuyo conocimiento histórico no ha sido especialmente relevante hasta el inicio del siglo XX con la gran pandemia de Gripe “Española”. Dicha pandemia de Gripe “Española” acaeció entre los años 1918 y 1919 en tres oleadas y produjo cerca de 21 millones de muertes en todo el mundo¹ lo que provocó que el interés por este patógeno aumentara considerablemente.

La primera pandemia del siglo XXI tuvo lugar en México en el año 2009 causado por un nuevo virus de gripe triple recombinante que puso en alerta a todos los países del mundo².

Actualmente, el virus influenza tiene un carácter estacional que afecta a los seres humanos de forma epidémica. La variabilidad epidemiológica anual atribuida a la infección gripal depende de varios factores, siendo el más importante las características microbiológicas de la cepa predominante del virus *Influenza* que circule durante esa temporada³.

El virus Influenzae pertenece a la familia de los *Orthomyxovirus*. Existen cuatro tipos de virus de la gripe estacional A, B, C y D siendo los causantes de las epidemias estacionales los de tipo A y B. Los virus de la gripe A se clasifican en subtipos en función de las combinaciones de dos proteínas de su superficie: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). Las proteínas HA y NA forman espículas radiales de 10-14 nm en la superficie del virión con una proporción aproximada de cuatro HA por cada NA⁴. La proteína HA es la mayoritaria de la envoltura del virus. Sus funciones más importantes son el reconocimiento del receptor en la célula diana y la fusión de la envoltura viral con la membrana celular para permitir la entrada del virus. La neuraminidasa es una proteína integral de membrana, su función principal es escindir los ácidos siálicos de la superficie de la célula huésped y permitir de esta forma la liberación de virus recién formados en la célula huésped. Es decir, ambas proteínas comparten el mismo sitio de unión en la célula (el ácido siálico) pero con funciones opuestas: la HA se une a los restos de ácido siálico, mientras que la NA los corta para prevenir el reconocimiento de la HA durante la salida del virus. Además, la neuraminidasa fluidifica el mucus lo cual facilita la diseminación del virus⁵. Los

subtipos más frecuentes actualmente circulantes en nuestra comunidad autónoma son el virus B, A(H1N1)pdm09 y el A(H3N2).

Todas las pandemias conocidas han sido causadas por virus gripales de tipo A. Los virus de la gripe B no se clasifican en subtipos, pero los circulantes actualmente pueden dividirse en dos linajes B/Yamagata y B/Victoria. Los virus de tipo C son mucho menos frecuentes y las infecciones que causan suelen ser banales y por último los virus de la gripe D no suelen causar enfermedad en el ser humano por lo que carecen de importancia desde el punto de vista de salud pública.

El potencial patogénico de los virus de la gripe se debe a su facilidad para sufrir variaciones en las proteínas H y N, y estas variaciones pueden ser de 2 tipos:

-Derivación antigénica (drift). Son variaciones menores. Son la causa de que se pueda enfermar de gripe repetidamente y de que la composición de la vacuna antigripal deba ser modificada anualmente.

-Cambios antigénicos(shift). Aparece un nuevo virus gripal, con proteínas H y N totalmente distintas. En algunos casos puede producirse un intercambio genético entre virus humanos y animales y transmitirse los nuevos virus al hombre. Estas situaciones son el origen de las pandemias, que afectan a la población mundial.

La sintomatología de la infección por virus influenza comienza característicamente con la aparición abrupta de fiebre elevada, escalofríos, cefalea, mialgias y malestar general después de un período de incubación de uno a cuatro días con un promedio de dos días. Estos síntomas se acompañan con manifestaciones de enfermedades del tracto respiratorio, como tos no productiva, odinofagia y secreción nasal. El espectro de los hallazgos clínicos y la gravedad de la infección pueden variar con diferentes tipos de influenza y las diferentes características de los huéspedes. En personas sanas, la enfermedad se resuelve en general sin complicaciones. Sin embargo, se observa un exceso de mortalidad considerable en ancianos y pacientes con comorbilidades⁶.

El virus influenza se transmiten principalmente a través de las secreciones de las vías respiratorias y diseminación de gotas de partículas grandes (> 5 mm).

El diagnóstico de la infección por gripe se basa en la clínica, la epidemiología (aparición de síntomas y signos típicos en temporada gripal), y mediante la confirmación microbiológica. Para el diagnóstico definitivo contamos con diferentes pruebas de laboratorio mediante real-time PCR (reacción en cadena de la polimerasa en transcripción reversa) o detección de Ag virales de una muestra respiratoria por inmunofluorescencia directa.

Las epidemias de gripe provocan anualmente un incremento significativo en las tasas de hospitalización y mortalidad. La Organización Mundial de la Salud estima que cada año se producen entre 3 y 5 millones de casos graves y entre 250.000 y 500.000 fallecimientos⁷, predominando sobre todo en individuos mayores de 65 años y en aquéllos que presenten alguna condición clínica especial que los predisponga a padecer una gripe complicada⁸.

Según consta en el informe anual de gripe de la temporada 2017-2018 del Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico de la Comunidad Valencina, se han notificado un total de 1.720 casos de gripe grave, de los cuales, 1.142 casos corresponden a pacientes mayores de 65 años. La media de edad de los casos es 67,52 años con una proporción de varones del 54,07%. El 80% de los casos hospitalizados en nuestra comunidad presentaban algún factor de riesgo para gripe complicada.

Criterios clínicos para caso grave hospitalizado de gripe:

1. Personas que presentan un cuadro clínico compatible con gripe y que requieren ingreso hospitalario por la gravedad del cuadro clínico que presentan: neumonía, síndrome distrés respiratorio agudo, shock séptico, fallo multiorgánico, ingreso en UCI o defunción.
2. Personas que desarrollan el cuadro anterior durante su ingreso hospitalario por otro motivo.

Varios estudios realizados en España y en otros países han dado a conocer los factores asociados a infección por gripe complicada^{9,12,13}. En diferentes poblaciones los factores de riesgo que se asocian a mal pronóstico son enfermedades crónicas: pulmonares (asma y Enfermedad pulmonar obstructiva crónica), neurológicas, cardiovasculares, anemia, enfermedad renal crónica, diabetes, cualquier estado de

inmunodeficiencia y obesidad. Especial mención merece la obesidad ya que se ha asociado a un efecto negativo sobre la respuesta inmunitaria y la susceptibilidad a las enfermedades⁹⁻¹², resultando ser un factor de riesgo importante de hospitalización, ingreso en UCI y muerte¹³.

La muerte por influenza puede ser secundaria a las diferentes complicaciones de la propia infección, como son la neumonía viral o bacteriana, el distrés respiratorio, el fracaso renal o el shock séptico. No obstante, la propia gripe puede exacerbar los procesos crónicos ya mencionados anteriormente, siendo causa importante de mortalidad.



2. Justificación e importancia:

La gripe estacional es una enfermedad respiratoria aguda que origina, por su elevada frecuencia, uno de los problemas de salud más importantes de nuestro tiempo, tanto por la mortalidad que produce, directa e indirectamente, como por los costes económicos y sociales que origina.

En España la vigilancia de la gripe se realiza a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en la que la información es suministrada por las Comunidades Autónomas mediante el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDOs).

La onda epidémica gripal de la temporada 2017-2018 se ha iniciado en España con mayor anterioridad (semana 50/2017) que las epidemias de años anteriores alcanzando la máxima actividad gripal en la semana 3/2018. (Figura 1).

El nivel de intensidad de gripal fue moderado, pero alto en pacientes mayores de 65 años.

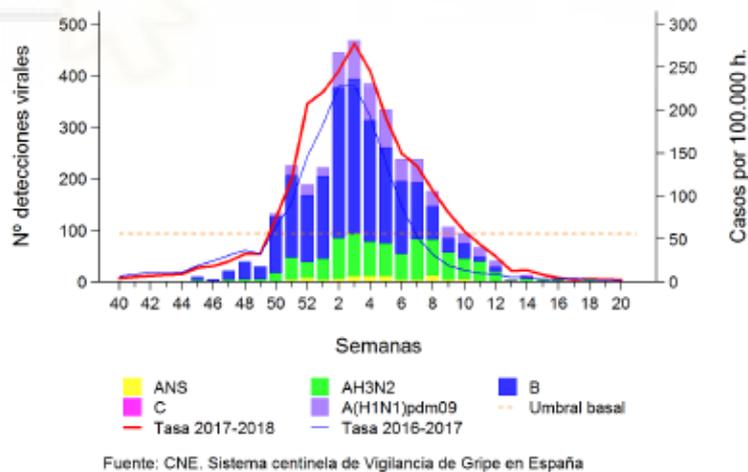


Figura 1: Tabla de incidencia semana de gripe y número de detecciones virales. Temporada 2017-2018. España

En España, de las 3.509 detecciones centinela identificadas a lo largo de la temporada, 59% fueron de la gripe B y 41% virus A. El 90% de los virus tipo B

circulantes se caracterizaron como B/Yamagata, linaje no incluido en la vacuna de esta temporada.

La temporada de gripe 2017-2018 ha tenido una duración de 13 semanas, mayor que las 10 últimas temporadas.

Se han notificado un total de 27 brotes de gripe en siete CCAA, 22 de ellos en instituciones geriátricas y 5.977 casos graves hospitalizados confirmados, concentrándose la mayor proporción en pacientes mayores de 65 años (Figura 2), con una importante proporción en octogenarios (25% eran mayores de 84 años). La tasa de hospitalización se ha duplicado con respecto a temporadas previas, presentando el 80% de los pacientes hospitalizados algún factor de riesgo de complicación por gripe, siendo especialmente elevada la prevalencia de enfermedad cardiovascular, diabetes y enfermedad pulmonar crónica.

(Datos recogidos del Sistema de Vigilancia de Gripe temporada 2017-2018. Centro nacional de Epidemiología. Instituto Carlos III)

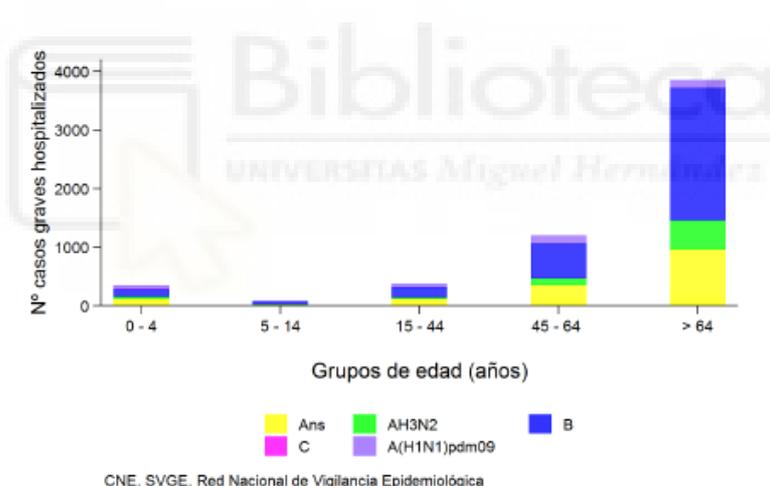


Figura 2: Detecciones virales de casos graves hospitalizados por gripe. Temporada 2017-2018. España

En la Comunidad Valenciana, la actividad gripal durante la temporada 2017-2018 fue moderada, con un inicio de la epidemia en la semana 51/2017 y un pico de incidencia máximo en la semana 3/2018 al igual que a nivel nacional. Ha tenido una duración total de 11 semanas. Se notificaron 1.285 casos de gripe en toda la comunidad, casi 500 casos más que la temporada anterior, siendo el 46,1% mayores de 15 años (Figura 3). (Datos obtenidos de Dirección General de Salud Pública.)

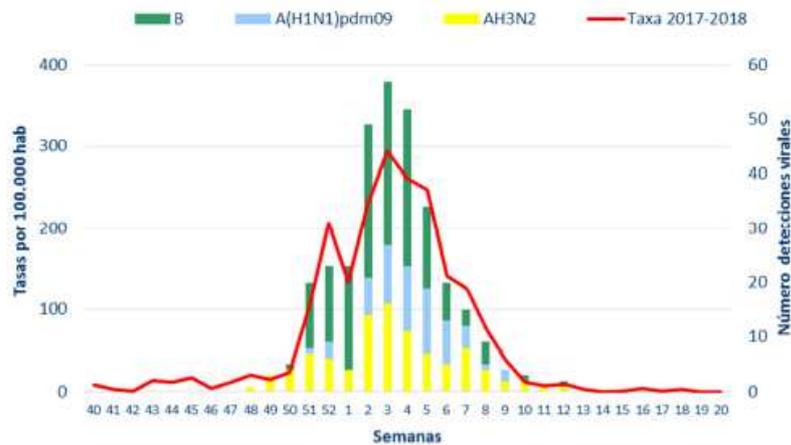


Figura 3: Tasa de incidencia semana de gripe y detecciones virales en la Comunidad Valenciana

El análisis de casos graves de gripe es necesario para identificar grupos de población vulnerables. Debido a la prevalencia cada vez más elevada de esta patología, y a que las complicaciones más graves se detectan en pacientes mayores con comorbilidades, consideramos muy necesario definir claramente que comorbilidades pueden realmente asociarse a gravedad, definir verdaderos grupos de riesgo y poder establecer medidas de prevención eficaces.

3. Hipótesis del trabajo

Se plantea en este estudio que los pacientes ingresados con diagnóstico de gripe grave en el Hospital de la Plana de Villarreal (Castellón) presentan comorbilidades que predispongan a complicaciones por gripe y requieran ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

4. Objetivos del trabajo

Con esta premisa y los anteriores planteamientos se han ofrecido un objetivo principal y varios objetivos específicos:

Objetivo general:

El propósito de este estudio ha sido examinar las características clínicas y epidemiológicas, así como los factores asociados a gravedad e ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos de los pacientes ingresados en el Hospital de la Plana de Villarreal (Castellón), con diagnóstico de gripe en la temporada 2017-2018.

Objetivos específicos:

- Describir las principales características de una población de pacientes con infección por gripe que ingresaron en el Hospital de la Plana de Villarreal (Castellón), desde el 1 de Octubre de 2017 al 1 de Abril de 2018.
- Identificar qué grupo de pacientes tiene un riesgo mayor de complicaciones por virus de la gripe.
- Determinar las comorbilidades más frecuentes de los pacientes ingresados por gripe y cuáles de estas comorbilidades se asocian a complicaciones e ingreso en la Unidad de Cuidados intensivos.
- Identificar las complicaciones más frecuentes en los pacientes ingresados en UCI y la mortalidad asociada.

5. Materiales y Métodos:

5.1 Diseño y ámbito del estudio

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes ingresados en el Hospital de la Plana de Villarreal (Castellón) con infección por virus de la gripe tanto A como B.

El estudio se realiza en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de la Plana de Villarreal, centro hospitalario que dispone de 258 camas y cubre un área sanitaria de 194.711 habitantes

5.2 Sujetos del estudio

La población diana del estudio ha sido todas las personas con infección por virus de la gripe ingresadas en cualquier servicio del Hospital Universitario de la Plana en la temporada 2017-2018. Se incluyó como población de estudio todos los pacientes ingresados con cuadro clínico de síndrome gripal y confirmación microbiológica de la infección por influenza A o B mediante real-time PCR (reacción en cadena de la polimerasa en transcripción reversa) o detección de Ag virales de una muestra respiratoria por inmunofluorescencia directa desde la semana 40 del 2017 a la semana 13 del 2018).

Criterios de inclusión en el estudio

Pacientes mayores de 15 años de edad que ingresaron en el Hospital con diagnóstico de gripe durante esta temporada.

Criterios exclusión en el estudio

Se excluyó a los pacientes pediátricos, mujeres embarazadas y aquellos pacientes de los que no disponíamos de datos a través de historia clínica electrónica. Se excluyeron un total de 23 pacientes, de los cuales, 5 eran pacientes pediátricos, 3 embarazadas y 15 pacientes de los que no disponíamos de datos suficientes ni en la Historia Clínica electrónica ni en Abucasis

5.3 Variables

5.3.1 Variable dependiente: ingreso o no ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

5.3.2 Variables independientes

- Epidemiológicas: Edad (años), Sexo (hombre o mujer).
- Comorbilidades:
 - Condición de fumador
 - Enfermedad pulmonar (Asma, EPOC y otras como Fibrosis quística, Síndrome de Apnea/Hipopnea del sueño)
 - Índice de masa corporal (IMC) > 25: condición de sobrepeso y obesidad. El índice de masa corporal calculado como el peso (Kg) entre la altura (metros) al cuadrado.
 - Cardiopatía crónica: cardiopatía isquémica, arritmias y valvulopatías.
 - Enfermedad renal crónica de cualquier grado
 - Diabetes mellitus
 - Inmunodeficiencia (infección por VIH, tratamiento inmunosupresor y/o receptores de trasplante)
 - Neoplasia
 - Enfermedad hepática crónica (hepatopatía viral, autoinmune, enólica o secundaria a enfermedades metabólicas)
 - Anemia crónica
 - Deterioro cognitivo
 - Vacunación en esta temporada

Como complicaciones se tuvieron en cuenta la neumonía, tanto viral como bacteriana, el shock séptico, fracaso renal con o sin necesidad de tratamiento renal sustitutivo e ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos por cualquier complicación (insuficiencia respiratoria, neumonía complicada, fallo multiorgánico, shock) relacionada con su infección que lo haga subsidiario de dicha atención.

Se realizó un análisis bivariado que comparaba las características clínicas de los pacientes y la severidad de la enfermedad entre aquellos pacientes que no requirieron ingreso en UCI y aquellos que requirieron ingreso en dicha unidad o fallecieron por la infección.

5.4 Fuente y recogida de datos:

Desde el Servicio de Microbiología del Hospital nos proporcionaron el listado con todas las muestras microbiológicas positivas para virus influenza mediante PCR o detección de Ag virales. Una vez seleccionamos de esa muestra los pacientes mayores de 15 años que ingresaron, revisamos todas las historias clínicas electrónicas las cuales se encuentran digitalizadas en el sistema informático Nova His. Los informes de laboratorio de microbiología los obteníamos a través del sistema Igeslab®, a través del cual podemos acceder a informes de serología, bioquímica y microbiología.

5.5 Análisis de datos:

Se ha realizado una base de datos para la recogida de las variables, y el análisis estadístico de los datos obtenidos se ha realizado con el programa estadístico SPSS versión 23. Los análisis realizados incluyen un análisis descriptivo de la muestra en el que se calculan las frecuencias para las variables categóricas y la media y la desviación típica para las variables cuantitativas. Para el análisis de las variables asociadas a ingreso/no ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos se ha utilizado el test de Chi cuadrado y el test exacto de Fisher. Se estableció un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo para todos los análisis realizados.

5.6 Limitaciones del estudio:

El presente estudio tiene algunas limitaciones que deberían ser mencionadas. Sólo los pacientes mayores de 15 años ingresados por infección gripal fueron incluidos, por lo tanto, nuestro estudio no podría ser generalizado a niños. No se incluyeron mujeres embarazadas, siendo la gestación un importante factor de riesgo de gripe complicada.

Los datos son retrospectivos y, por lo tanto, la posibilidad de sesgos es difícil de evitar.

6. Resultados

Del 1 de Octubre de 2017 al 1 de Abril de 2018 se notificaron un total de 197 ingresos por gripe en el Hospital de la Plana de Villarreal (Castellón). La mediana de edad de los pacientes ingresados fue de 76 años (rango de 19-95 años).

Un total de 145 pacientes (73%) era mayores de 65 años de edad. De todos los casos, 96 (48,7%) fueron hombres y 101 (51,3%) mujeres. Se notificaron un total de 114 gripes A (57,86%) y 83 gripes B (42,13%). Un total de 37 (18,7%) eran fumadores activos.

La onda epidémica gripal de la temporada 2017-2018 se inició en nuestro centro en la semana 50/2017 alcanzando la máxima actividad gripal en la semana 3-5/2018 (Figura 4).

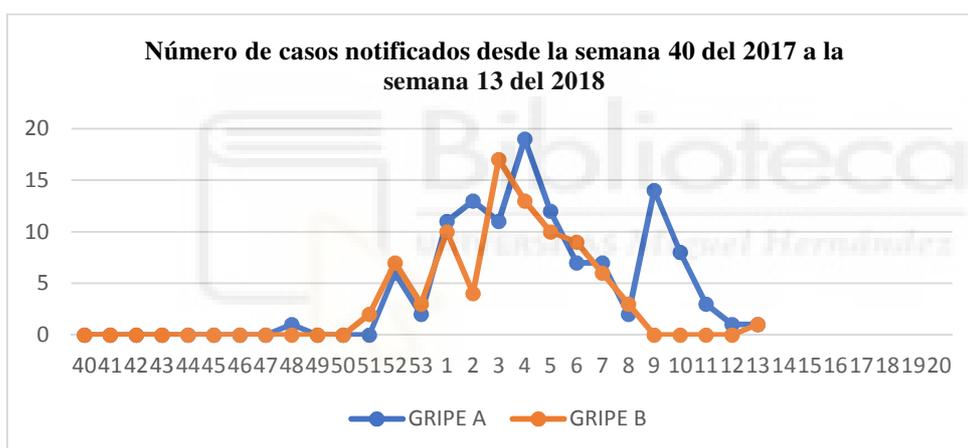


Figura 4: distribución de casos según la semana epidemiológica.

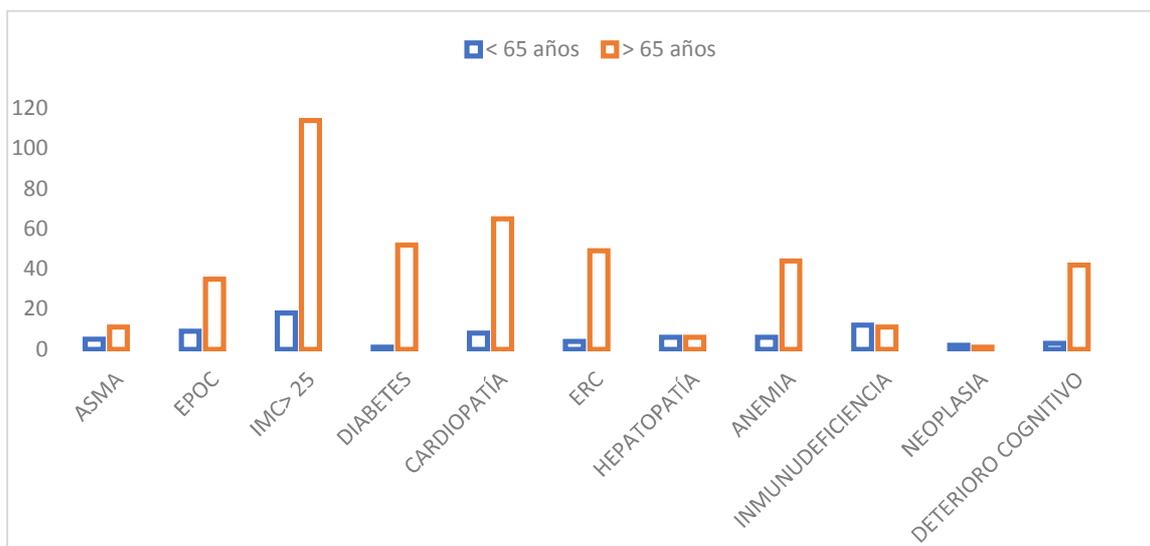
De los 197 pacientes ingresados, 165 (89,34%) tuvieron al menos un factor de riesgo para influenza grave, siendo la obesidad (57,6%), las cardiopatías (38,4%) y las patologías respiratorias (29,8%) las comorbilidades notificadas con más frecuencia. Más alejados de los anteriores encontramos la diabetes (26,3%), la enfermedad renal crónica (27,3%), la anemia crónica (25,3%) y las inmunodeficiencias (11,6%). En la tabla 1 se describen las características clínicas y epidemiológicas de todos los pacientes ingresados con infección por virus influenza. Como puede objetivarse en la figura 6 el número de patologías subyacentes y su prevalencia aumentaron con la edad, siendo más frecuente en pacientes mayores de 65 años.

Tabla 1: Características clínicas y sociodemográficas de todos los pacientes ingresados con diagnóstico de infección por virus influenza.

Características ^a	Total de pacientes (N: 197)
Mediana de edad (años)	76 (19-95)
Sexo	
- Mujer	101(51,3%)
- Hombre	96 (48,7%)
Fumador actual	37 (18,7 %)
Asma	16 (8,1%)
EPOC	44 (22,3%)
Diabetes	53 (26,3%)
Cardiopatía	75 (38,4%)
Enfermedad renal crónica	53 (27,3%)
Inmunodeficiencia	23 (11,6%)
Neoplasia	3 (1,5%)
Obesidad	114 (57,6%)
Enfermedad hepática crónica	12 (6,1%)
Deterioro cognitivo	45 (21,7%)
Anemia	50 (25,3%)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Figura 6: Factores de riesgo estratificados por edad.



EPOC: Enfermedad pulmonar Obstructiva crónica. ERC: enfermedad renal crónica

Nuestro estudio reveló qué de todos los pacientes ingresados, 90 pacientes, (45,5%) presentaron una o más complicaciones. Las complicaciones más frecuentes documentadas fueron la neumonía viral o bacteriana (81,1%) y la insuficiencia cardiaca congestiva (16,6%), seguidas del shock séptico (6,66%) y el fracaso renal agudo (4,44%) con o sin necesidad de tratamiento renal sustitutivo. El 71,11% de los pacientes con complicaciones eran mayores de 65 años.

De los 90 pacientes con complicaciones, 81 (90%) presentaban algún factor de riesgo de gripe grave. Las comorbilidades más frecuentes en pacientes que presentaron alguna complicación fueron la obesidad (60%), la cardiopatía (38,9%) y la diabetes mellitus (28,9%). Ninguno de los factores de riesgo se asociaba significativamente a presentar complicaciones por gripe en nuestra serie de casos.

El 95% de los vacunados eran pacientes con comorbilidades, más frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) (OR: 2,48; IC95% 1,28-4,80; $p < 0.05$), y con deterioro cognitivo (OR: 2,53; IC95%: 1,27-5,05; $p < 0.05$). Si embargo, ser fumador activo se asociaba significativamente a la no vacunación frente a virus influenza (OR: 0,3; IC95% 0,14-0,96; $p < 0.05$)

La proporción de ingresos en la UCI fue del 7,61% (15/197). La media de edad fue de 68 años, un total de 9 hombres (60%) y 6 mujeres (40%). El máximo número de ingresos hospitalarios en esta unidad se registró en la semana epidemiológica (SE) 4/2018. El 100% de los pacientes admitidos en esa unidad presentaron al menos un factor de riesgo de gripe grave, siendo la obesidad la comorbilidad con mayor prevalencia (86,66%), seguida de la cardiopatía (53,33%) y las patologías respiratorias crónicas (40%). En la tabla 2 presentamos los diferentes factores de riesgo de infección gripal complicada recogidos para esta investigación y su relación con el ingreso en UCI.

Se realizó un análisis multivariante que incluyó edad, sexo, EPOC, asma, cardiopatía, diabetes mellitus, neoplasia, inmunodeficiencia, anemia, enfermedad renal crónica, obesidad, las inmunodeficiencias y la vacunación para virus influenza en esta temporada. La variable que se asoció significativamente con el ingreso en la Unidad de Cuidados intensivos fue la obesidad (OR: 5,21; IC95% 1,14-23,76; $p < 0.05$). Se

encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de deterioro cognitivo y el no ingreso en UCI (OR: 0,90; IC95% 0,85-0,95; $p < 0,05$) (Tabla 2)

Del total de pacientes ingresados en UCI por virus Influenza A y B, ninguno había recibido la vacuna trivalente antigripal correspondiente a la temporada 2017-2018. Por lo tanto, recibir la vacuna antigripal se asoció de forma significativa al no ingreso en esta unidad (OR: 0,891; IC95% 0,840-0,944; $p < 0,05$). Recibir la vacuna se considera un factor protector y podría evitar el ingreso en la UCI.

La neumonía viral primaria fue la principal causa de ingreso en UCI, presente en 10 de los 15 pacientes ingresados, con infección bacteriana concurrente en 2 pacientes.

La infección por virus influenza en nuestro hospital provocó un total de 16 fallecimientos en la población total del estudio. La edad media de los fallecidos fue de 84 años. Todos los pacientes tenían más de 65 años y el 87,5% tenía más de 80 años.

En cuanto a los factores de riesgo de desenlace fatal de la infección por virus influenza, en nuestro estudio encontramos que todos los pacientes que fallecieron presentaban una o más condición subyacente de gripe grave, encontrándose una relación estadísticamente significativa entre la cardiopatía (OR: 4,02; IC95% 1,33-12,08; $p < 0,05$), el deterioro cognitivo (OR: 2,90; IC95% 1,02-8,36; $p < 0,05$) y la enfermedad renal crónica (OR: 3,02; IC95% 1,07-8,51; $p < 0,05$). (Tabla 3).

Tabla 2: características clínicas y demográficas de los pacientes que ingresaron y que no ingresaron en UCI.

Características	Total pacientes (N=197)	Pacientes que no ingresaron en UCI (N= 182) 92,38%	Pacientes que ingresaron en UCI (N = 15) 7,62%	P
Media de edad (años)	76	72	68	0,910
Sexo:				
- Hombre	96 (48,7%)	87 (47,8%)	9 (60%)	0.360
- Mujer	101 (48,7%)	95 (55,49%)	6 (40%)	
Fumador activo	37 (18,7%)	32 (17,58%)	5 (33,33%)	0.133
Comorbilidades^a				
Enfermedad pulmonar crónica				
- Asma	16 (8,1%)	15 (8,24%)	1 (6,66%)	0,830
- EPOC	44 (22,3%)	39 (21,42%)	5 (33,33%)	0.356
- Otras ^b	15 (7,61%)	15 (7,61%)	0 (0%)	0.247
Obesidad^c	114 (57,6%)	101 (55,49%)	13 (86,66%)	<0.05
Diabetes	53 (26,3%)	51 (28,02%)	2 (13,33%)	0.218
Cardiopatía ^d	75 (38,4%)	67 (36,81%)	8 (53,33%)	0.205
Enfermedad hepática crónica ^e	12 (6,1%)	11(6,04%)	1 (6,66%)	0.923
Neoplasia	3 (1,5%)	3 (1,64%)	0 (0%)	0.616
Inmunodeficiencia ^f	27 (11,6%)	25 (13,73%)	2 (13,33%)	0.835
Anemia	50 (25,3%)	49 (26,92%)	1 (6,66%)	0.083
Disfunción cognitiva	45 (21,7%)	45 (24,72%)	0 (0%)	<0.05
Insuficiencia renal crónica ^g	53 (27,3%)	52 (28,57%)	1 (6,66%)	0.06
Vacuna (no)^h	60 (30,4%)	45 (24,72%)	15 (100%)	<0.05

Tabla 3: Características clínicas y demográficas de los pacientes que fallecieron y no fallecieron.

Características	Total pacientes N=197	Pacientes que fallecieron N= 16 (8,12%)	Pacientes que no fallecieron N= 181 (91,87%)	p
Media de edad (años)	76	84	70	0,985
Sexo:				
- Hombre	96 (48,7%)	9 (56,25%)	87 (48,06%)	0,348
- Mujer	101 (51,3%)	6 (37,15%)	95 (52,48%)	
Fumador activo	37 (18,7%)	0 (0%)	37 (20,44%)	<0,05
Comorbilidades^a				
- Asma	16 (8,1%)	2 (12,5%)	14 (7,73%)	0,504
- EPOC	44 (22,3%)	1 (6,25%)	43 (23,75%)	0,222
- Otras ^b	15 (7,61%)	2 (12,5%)	13 (7,18%)	0,442
Obesidad ^c	114 (57,6%)	11 (68,75%)	103 (56,90%)	0,352
Diabetes	53 (26,3%)	4 (25%)	49 (27,07%)	0,858
Cardiopatía^d	75 (38,4%)	11 (68,75%)	64 (35,35%)	<0,05
Enfermedad hepática crónica ^e	12 (6,1%)	0 (0%)	12 (6,62%)	0,288
Neoplasia	3 (1,5%)	0 (0%)	3 (1,65%)	0,604
Inmunodeficiencia ^f	27 (11,6%)	2 (12,5%)	25 (13,81%)	0,915
Anemia	50 (25,3)	4 (25%)	46 (25,41%)	0,971
Disfunción cognitiva	45 (21,7%)	7 (43,75%)	38 (20,99%)	<0,05
Insuficiencia renal crónica^g	53 (27,3%)	8 (50%)	45 (24,86%)	<0,05
Vacuna (no) ^h	60 (30,4%)	4 (25%)	56 (30,93%)	0,621

a: las condiciones enumeradas no son mutuamente excluyentes. Algunos pacientes presentan múltiples condiciones subyacentes. b: otras enfermedades respiratorias como SAOS, Enfermedades pulmonares intersticiales y fibrosis quística. c: Obesidad: IMC>30. El índice de masa corporal se ha calculado como peso en kg dividido por la altura en metros al cuadrado. d: Cardiopatía: cardiopatía isquémica, arritmias y valvulopatías. e: Enfermedad hepática crónica (hepatopatía viral, autoinmune, enólica o secundaria a enfermedades metabólicas) f: Enfermedad renal crónica de cualquier grado g: Inmunodeficiencia (infección por VIH, tratamiento farmacológico y/o receptores de trasplante) h: No Vacunación en esta temporada

7. Discusión:

Las epidemias de gripe provocan anualmente un incremento significativo en las tasas de hospitalización y mortalidad, predominando sobre todo en individuos mayores de 65 años y en aquéllos que presenten alguna condición clínica especial que los predisponga a padecer una gripe complicada ⁸.

La mayor proporción de ingresos por virus influenza en nuestro centro afectó a pacientes mayores de 65 años, constituyendo cerca del 75% de todos los ingresos. Más del 80% de los pacientes ingresados presentaban algún factor de riesgo asociado a esta infección. Este hecho puede ser explicado por una tendencia por parte del personal médico a ingresar preferentemente a los pacientes que presentan comorbilidades que precipiten la complicación por gripe. En nuestro estudio, la obesidad (57.6%), las cardiopatías (38.4%) y las patologías respiratorias (29.8%) fueron las notificadas con más frecuencia. La neumonía fue la complicación más frecuente.

Al igual que nuestro estudio, los resultados publicados por Bouned et al.¹⁴ y Tempia et al.¹⁵ demuestran que los pacientes ingresados en la primera temporada posterior a la pandemia eran significativamente mayores y en un 70% presentaban enfermedad crónica, entre ellas la obesidad, la enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca crónica, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus e inmunosupresión grave^{16,17}. Se identificó neumonía en 29 pacientes.

De todos los pacientes, 15 requirieron ingreso en UCI, y todos presentaban algún factor de riesgo asociado a complicación, siendo el más frecuente la obesidad en más de un 80% de los casos.

Dado el aumento dramático de la obesidad en las últimas décadas, existe un mayor riesgo de infección por virus de la gripe que plantea un serio problema de salud pública¹⁸.

La prevalencia de obesidad en España ha continuado aumentando en las últimas décadas (mira cifras). Se asocia a problemas metabólicos y cardiovasculares y tiene un efecto negativo sobre la respuesta inmune y la susceptibilidad a infecciones, considerándose un importante factor de riesgo de hospitalización y muerte¹⁹.

No está del todo claro el motivo por el que la obesidad se asocia a una mayor frecuencia de infecciones, en mayor medida a infecciones respiratorias. Una posible explicación sería la existencia de una asociación entre la obesidad y la sobreexpresión de adipocinas, que causa un estado de inflamación capaz de alterar las respuestas inmunitarias innata y adaptiva²⁰⁻²³. Asimismo, la acumulación excesiva de grasa en el tórax y el abdomen reduce la capacidad funcional residual y la distensibilidad pulmonar, y altera el cociente ventilación/perfusión.

En este estudio se estudiaron las características clínicas de los pacientes ingresados en nuestro centro por infección por gripe y los factores asociados a gravedad y a ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Se observó que un IMC elevado se asoció de forma significativa a un mayor riesgo de complicaciones e ingreso en UCI (OR: 5,21; IC95% 1,14-23,76; $p < 0.05$).

Nuestros resultados concuerdan con los de Kwong et al.²⁴, que estudiaron retrospectivamente 12 temporadas de gripe y observaron que un valor de IMC ≥ 30 kg/m² incrementaba el riesgo de hospitalización por enfermedad respiratoria, y que un valor de IMC ≥ 35 kg/m² incrementaba el riesgo de hospitalización en pacientes con o sin comorbilidades

Otro estudio publicado en España²⁵, nos proporciona información detallada de los primeros 32 pacientes con virus influenza que requirieron hospitalización en UCI. La obesidad se asoció con una prevalencia más alta de ingreso en dicha unidad. Se añadió la obesidad a la lista de patologías que aumentan el riesgo de complicaciones, recomendando la vacuna antigripal en estos pacientes durante la temporada de gripe²⁶

De todos los pacientes ingresados en la UCI, ninguno de ellos había recibido la vacuna antigripal esta temporada. Nuestro estudio reveló, por tanto, que recibir la vacuna antigripal se asoció de forma significativa al no ingreso en esta unidad (OR: 0,891; IC95% 0,840-0944; $p < 0.05$). El 95% de los vacunados eran pacientes con comorbilidades, más frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica (OR: 2,48; IC95% 1,28-4,80; $p < 0.05$), y con deterioro cognitivo (OR: 2,53; IC95%: 1,27-5,05; $p < 0.05$).

Múltiples publicaciones²⁷⁻²⁹, demostraron que las vacunas inactivadas contra la gripe provocaron una reducción en el riesgo de ingreso en UCI y complicaciones por gripe.

La vacuna frente a influenza previno nuevos casos de gripe y hospitalizaciones, asociándose a un mejor pronóstico en los pacientes hospitalizados infectados. Esto explica que la vacuna contra el virus representa el mejor método de prevención frente a la infección por gripe.

Sin embargo, si comparamos la efectividad de la vacuna entre pacientes obesos y pacientes con peso saludable, los adultos obesos vacunados tienen el doble de riesgo de influenza a pesar de haber recibido la vacuna³⁰.

Comprender el mecanismo por el cual la obesidad juega un papel importante en aumento del riesgo de infección por gripe se considera fundamental para combatir el potencial virulento de este patógeno. Los datos sugieren que una alteración en el perfil metabólico de las células T en individuos obesos perjudican la activación y función adecuada del sistema inmune³¹. Proponen que la hiperinsulinemia o hiperleptinemia puede conducir a la alteración de las células T, perjudicando su función en respuesta a la infección. Por todo esto se ha recomendado a los pacientes obesos recibir la vacuna antigripal cada temporada.

Fallecieron un total de 16 pacientes y todos ellos presentaban alguna condición subyacente de gripe grave, encontrándose una relación estadísticamente significativa entre la cardiopatía (OR: 4,02; IC95% 1,33-12,08; $p < 0,05$), el deterioro cognitivo (OR: 2,90; IC95% 1,02-8,36; $p < 0,05$) y la enfermedad renal crónica (OR: 3,02; IC95% 1,07-8,51; $p < 0,05$). La gripe puede empeorar la situación clínica de un paciente con enfermedad cardiovascular, ya que los riesgos de complicaciones, hospitalizaciones e incluso fallecimientos son notablemente mayores en las personas con patologías coronarias que contraen el virus.

Por esta razón, el Consenso 2012 de Vacunación de los grupos de riesgo frente al virus de la gripe, elaborado por diversas sociedades científicas españolas, entre ellas la Sociedad Española de Cardiología (SEC), y el Grupo de Estudio de la Gripe (GEG), recomienda enérgicamente que se inmunicen las personas con este tipo de afecciones.

8. Conclusiones

La epidemia de gripe de la temporada 2017-2018 ha provocado un total de 197 ingresos en el Hospital de la Plana, la gran mayoría, pacientes mayores de 65 años. Diferentes poblaciones, entre ellas, los obesos, los pacientes cardiópatas y con enfermedades pulmonares crónicas están expuestos a un riesgo superior de complicaciones e ingreso en la Unidad de Cuidados intensivos.

Según los resultados de nuestro trabajo podemos concluir que:

- Todos los pacientes que ingresaron en UCI presentaron comorbilidades que aumentan el riesgo de gripe grave. Los niveles más altos de IMC se asociaron de forma significativa a una peor evolución de la infección gripal y mayor riesgo de hospitalización en UCI. La complicación más frecuente fue la neumonía.
- La vacunación antigripal se considera el mejor método de prevención de la infección, por lo tanto, los pacientes vacunados tienen un riesgo menor de complicación.
- Todos los pacientes que fallecieron presentaban alguna condición subyacente de gripe grave. La cardiopatía, el deterioro cognitivo y la enfermedad renal crónica se asociaron de forma significativa con mayor riesgo de mortalidad.

La gran mayoría de los pacientes ingresados en el hospital con diagnóstico de infección por virus influenza, son pacientes pluripatológicos con uno o varios factores de riesgo de complicación. El conocimiento de dichos factores por parte del profesional sanitario puede ayudar a mejorar el manejo de esta enfermedad y evitar en la medida de lo posible la aparición de complicaciones. Debemos insistir en las campañas de vacunación antigripal anuales.

9. Bibliografía

1. Crosby AW. Epidemic and Peace, 1918. Wesport, CT: Greenwood Press; 1976 part IV.
2. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. Science (New York, NY). 2009 Jun 19; 324(5934): 1557-61
3. Rizzo C, Bella A, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Rota MC et al. Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969-2001. Emerg Infect Dis. 2007;13(5):694-9.
4. Ortín J. Biología molecular del virus de la gripe. Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/585/602>
5. Badham M, Rossman J. Filamentous Influenza Viruses. Current Clinical Microbiology Reports. 2016;3(3):155-161.
6. Seongjun Chu, M.D, Sang Joon Park, M.D, So My Koo, M.D, Yang Ki Kim, M.D., Ph.D, Ki Up Kim, M.D, Ph.D, Soo-Taek Uh, M.D., Ph.D, Tae Hyung Kim, M.D., Ph.D and Suyeon Park, Ph.D. Incidence and Risk Factors of Pneumonia in Hospitalized Patients with Seasonal Influenza A or B. Tuberc Respir Dis 2017;80:392-400
7. World Health Organization. Influenza (seasonal). March 2014. Fact sheet n° 21. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html>
8. Hak E, Verheij TJ, van Essen GA, Lafeber AB, Grobbee DE, Hoes AW. Prognostic factors for influenza-associated hospitalization and death during an epidemic. Epidemiol Infect. 2001;126 (2):261-8.

9. Karlsson EA, Beck MA. The burden of obesity on infectious disease. *Exp Biol Med* (Maywood). 235:141–24. 2010;
10. J.K. Louie, M. Acosta, K. Winter, C. Jean, S. Gavali, R. Schechter Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California
JAMA, 302 (2009), pp. 1896-1902 <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1583>
11. W. Cui, H. Zhao, X. Lu, Y. Wen, Y. Zhou, B. Deng Factors associated with death in hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Shenyang, China *BMC Infect Dis*, 10 (2010), pp. 145 <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-10-145>
12. P.P. Santa-Olalla, G.M. Cortes, S.A. Limia, P.J. Andres, D.A.I. Pachon, M.J. Sierra Moros. Critically ill patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection in Spain: factors associated with death April 2009-January 2010 *Rev Esp Salud Publica*, 84 (2010), pp. 547-567
13. Cheng VC, To KK, Tse H, Hung IF, Yuen KY. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: What have we learned? *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:223–63.
14. Bouneb R, Mellouli M, Bensoltane H, Baroudi J, Chouchene I, Boussarsar M. *Plan African Medical Journal*. 2018; 29: 174
15. Tempia S, Walaza S, Moyes J, Cohen AL, Mollendorf C, Treurnicht FK, Venter M, Pretorius M, Hellferscee O, Mtshali S, Seleka M, Tshangela A, Nguweneza A, McAnerney JM, Wolter N, Gottberg A, Dawood H, Variava E, Madhi SA and Cohen S. Risk Factors for Influenza-Associated Severe Acute Respiratory Illness Hospitalization in South Africa, 2012–2015. *Infectious Diseases Society of America*. 2017.

16. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *The New England journal of medicine*. 2010 May 06; 362(18): 1708-19.
17. Kumar D, Michaels MG, Morris MI, Green M, Avery RK, Liu C et al. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *The Lancet Infectious diseases*. 2010 Aug; 10(8): 521.
18. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. WHO Technical Report Series, No. 894.
19. Karlsson EA, Beck MA. The burden of obesity on infectious disease. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010;235:141–24. Cheng VC, To KK, Tse H, Hung IF, Yuen KY. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: What have we learned? *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:223–63.
20. Karlsson EA, Marcelin G, Webby RJ, Schultz-Cherry S. Review on the impact of pregnancy and obesity on influenza virus infection. *Influenza Other Respi Viruses*. 2012;6:449–60.
21. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Muñoz Rubio E, Segura Porta F. Pregnancy, obesity and other risk factors for complications in influenza A (H1N1)pdm09 infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30 Suppl 4:32–7.
22. Jain S, Chaves SS. Obesity and influenza. *Clin Infect Dis*. 2011;53:422–4.
23. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes(Lond)*. 2013;37:333–40.

24. Kwong JC, Campitelli MA, Rosella LC. Obesity and respiratory hospitalizations during influenza seasons in Ontario, Canada: A cohort study. *Clin Infect Dis.* 2011;53:413–21.
25. Rello J, Rodríguez A, Ibáñez P, Socías L, Cebrián J, Marqués A, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care.* 2009;13:R148
26. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Willians JL, Swedlow DL, Biggerstaff MS, Lindstrom S, Lovie JK, Christ CM, Bohm SR, Fonseca VP, Ritger KA, Kuhles DJ, Eggers P, Bruce H, Davidson HA, Luttrloh E, Harris ML, Burke C, Cocoros N, Finelly L, MacFarlane KF, Shu B, Olsen SJ, the novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group: H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009 in press. published online 29 July.
27. Mark G. Thompson, Nevil Pierse, Q. Sue Huang, Namrata Prasad, Jazmin Duque, E. Claire Newbern, Michael G. Baker, Nikki Turner, Colin McArthur, On behalf of SHIVERS Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated intensive care admissions and attenuating severe disease among adults in New Zealand 2012–2015
28. Casado I, Dominguez A, Toledo D, et al. Effect of influenza vaccination on the prognosis of hospitalized influenza patients. *Expert Rev Vacc* 2016;15 (3):425–32.
29. Castilla J, Godoy P, Dominguez A, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing outpatient, inpatient, and severe cases of laboratory-confirmed influenza. *Clin Infect Dis Off Pub Infect Dis Soc Am* 2013;57(2):167–75.
30. Neidich SD, Green WD, Rebeles J, Karlsson EA, Schultz-Cherry S, Noah TL, Chakladar S, Hudgens MG, Weir SS Increased risk of influenza among

vaccinated adults who are obese *Int J Obes (Lond)*. 2017 Sep; 41 (9): 1324-1330. doi: 10.1038 / ijo.2017.131. Epub 2017 6 de junio.

31. Green WD , Beck MA .Obesity Impairs the Adaptive Immune Response to Influenza Virus *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Nov; 14 (Suplemento_5): S406-S409. doi: 10.1513 / AnnalsATS.201706-447AW.

