

# MASTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL



## FACTORES ASOCIADOS CON MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES INGRESADOS POR GRIPE DURANTE LA EPIDEMIA DE 2018

Memoria presentada por:  
María Rosario Vicente Romero

Tutor:  
Enrique Bernal Morell

Septiembre 2018



## Indice

Resumen	5
Indice de tablas	9
Indice de figuras	11
Introducción	13
Hipótesis	17
Objetivos	17
Material y métodos	19
Resultados	25
Discusión	31
Conclusiones	35
Agradecimientos	37
Bibliografía	39





## Resumen

**Introducción:** Nuestro objetivo principal fue determinar los factores asociados con mal pronóstico de los pacientes con gripe confirmada microbiológicamente que han requerido ingreso hospitalario durante la temporada gripal 2017/18 en el Hospital Reina Sofía (HRS) de Murcia. Además, determinar la prevalencia de vacunación y evaluar su efecto para evitar una mala evolución clínica.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron 85 pacientes. Clasificamos a los pacientes en 2 grupos: grupo 1, pacientes con buen pronóstico y grupo 2, pacientes con mal pronóstico. Se consideró mal pronóstico si el paciente ingresaba en UCI, fallecía durante el ingreso o tenía una estancia media hospitalaria igual o superior a 4 días. Para cada paciente registramos información sobre las variables de interés. Recogimos en una tabla EXCEL las distintas variables y efectuamos un análisis univariado y multivariado con el programa estadístico SPSS 24.0.

**Resultados:** Durante la temporada 2017/18 se atendieron en urgencias 698 pacientes con síntomas respiratorios, 85 pacientes (12,18%) fueron diagnosticados de gripe confirmada microbiológicamente y requirieron ingreso hospitalario. El 80% de los pacientes eran mayores de 60 años, un 51,8% fueron varones y un 69,4% presentaban patología de base asociada. La estancia hospitalaria mediana fue de 4 días (RIC: 2-7 días), un paciente requirió ingreso en UCI y se registraron 7 muertes (8,23%). 55 pacientes (64,7%) tuvieron mal pronóstico. En el análisis multivariado, la única variable que se asoció con mal pronóstico fue la patología crónica asociada. Los pacientes con patología crónica asociada tuvieron un riesgo 6,7 veces mayor de tener un mal pronóstico. La prevalencia de vacunación entre los pacientes del estudio fue de un 47,1 %. La mayoría cumplían criterios de vacunación (88,2%) pero un 48,0% de estos no se habían vacunado. No hubo diferencia significativa en la evolución de los pacientes según su estado vacunal.

**Conclusiones:** Los pacientes ingresados con diagnóstico de gripe confirmada microbiológicamente fueron la mayoría varones, mayores de 60 años y con patología crónica asociada. El factor más importante relacionado con mal pronóstico ha sido tener pluripatología crónica asociada, por lo que su presencia debe alertar al clínico para que adopte las medidas adecuadas y evitar un fatal desenlace. En nuestro estudio, la vacunación no ha influido en el pronóstico de los pacientes ingresados por gripe. La prevalencia de vacunación en los pacientes de nuestro estudio fue baja a pesar de que la mayoría cumplían criterios de vacunación.

**Palabras clave:** Gripe, vacunación, factores de mal pronóstico



## Abstract

**Introduction:** Our main objective was to determine the factors associated with poor prognosis of patients with microbiologically confirmed influenza who have required hospital admission during the 2017/18 flu season at the Reina Sofía Hospital (HRS) of Murcia. In addition, determine the prevalence of vaccination and evaluate its effect to avoid a poor clinical evolution.

**Methods:** A prospective observational study was conducted in which 85 patients were included. We classify patients into 2 groups: group 1, patients with good prognosis and group 2, patients with poor prognosis. A poor prognosis was considered if the patient was admitted to the ICU, died during admission or had a mean hospital stay of 4 days or more. For each patient we recorded information about the variables of interest. We collected the different variables in an EXCEL table and carried out a univariate and multivariate analysis with the statistical program SPSS 24.0.

**Results:** During the 2017/18 season, 698 patients with respiratory symptoms were treated in the emergency room; 85 patients (12.18%) were diagnosed with microbiologically confirmed influenza and required hospital admission. 80% of the patients were older than 60 years, 51.8% were male and 69.4% had associated base pathology. The median hospital stay was 4 days (RIC: 2-7 days), one patient required admission to the ICU, and 7 deaths were recorded (8.23%). 55 patients (64.7%) had a poor prognosis. In the multivariate analysis, the only variable that was associated with a poor prognosis was the associated chronic pathology. Patients with associated chronic pathology had a 6.7 times greater risk of having a poor prognosis. The prevalence of vaccination among the patients in the study was 47.1%. Most met vaccination criteria (88.2%) of which 48.0% had not been vaccinated. There was no significant difference in the evolution of the patients according to their vaccination status.

**Conclusions:** The admitted patients with diagnosis of microbiologically confirmed influenza were the majority males, older than 60 years and with associated chronic pathology. The most important factor related to poor prognosis has been having associated chronic pluripathology, so its presence should alert the clinician to take appropriate measures and avoid a fatal outcome. In our study, vaccination has not influenced the prognosis of patients admitted for influenza. The prevalence of vaccination in the patients in our study was low despite the fact that most of them met the vaccination criteria.

**Key words:** Influenza, vaccination, poor prognosis factors



## Indice de tablas

Tabla 1: Descripción de las variables involucradas en el estudio	22
Tabla 2. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio	25
Tabla 3: Patologías crónicas asociadas n (%)	22
Tabla 4: Resultado pruebas diagnósticas de gripe n (%)	27
Tabla 5: Análisis descriptivo de las variables involucradas en el estudio según la evolución clínica	28
Tabla 6: Odd ratio e IC95% de las variables significativas según la evolución clínica	28
Tabla 7: Distribución de los pacientes en función del estado vacunal.	30
Tabla 8: Cobertura de vacunación antigripal en población mayor de 65 años desde el año 2007	31
Tabla 9: Factores de riesgo más prevalentes	34





## Indice de figuras

Figura 1: Patologías crónicas asociadas (%)	26
Figura 2: Resultado pruebas diagnósticas	23
Figura 3: Distribución de las variables involucradas en función de la evolución clínica (%).	29
Figura 4: Estado vacunal de los pacientes	29
Figura 5: Composición recomendada por la Organización Mundial de la Salud para las vacunas trivalente y tetravalente de las últimas diez temporadas y cepa/linaje de tipo B predominante en España en cada temporada.	33





## Introducción

La infección respiratoria aguda es la patología más frecuente a lo largo de toda la vida del ser humano. En edad adulta las infecciones respiratorias de origen vírico son una causa importante de morbilidad, sin embargo los cuadros clínicos que precisan atención médica prácticamente se limitan a ancianos y a pacientes severamente inmunodeprimidos o con una patología pulmonar subyacente (1).

La gripe constituye un importante problema de salud pública. Es una enfermedad infecciosa aguda de las vías respiratorias causada por los virus de la gripe que pertenecen a la familia Orthomyxoviridae. Hay cuatro tipos de virus de la gripe estacional: A, B, C y D (2).

- 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). Los subtipos actualmente circulantes en el ser humano son el A(H1N1) y el A(H3N2). El A(H1N1) también se conoce como A(H1N1)pdm09, pues fue el causante de la pandemia de 2009 y posteriormente sustituyó al virus de la gripe estacional A(H1N1) que circulaba hasta entonces. Todas las pandemias conocidas han sido causadas por virus gripales de tipo A.
- Los virus de tipo 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 se detectan con menos frecuencia y suelen causar infecciones leves, por lo que carecen de importancia desde el punto de vista de la salud pública.
- Los virus de tipo D afectan principalmente al ganado y no parecen ser causa de infección ni enfermedad en el ser humano

Los muy jóvenes, los muy ancianos y las personas con enfermedades crónicas (enfermedades cardiovasculares, hepáticas, renales y neurológicas, diabetes mellitus o inmunosupresión) tienen un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad por infección causada por el virus de la gripe (3).

La medida de control más eficaz frente a la gripe es la vacunación anual de ciertos grupos de población considerados de alto riesgo de padecer complicaciones asociadas a la gripe (4–6). Sin embargo, las vacunas que se usan actualmente para los virus de la influenza estacional tienen que volver a formularse cada año debido a la deriva antigénica del virus (7). La efectividad de la vacuna puede variar cada año según las cepas circulantes, la proximidad del pico epidémico, la edad y el estado de salud del sujeto vacunado. La composición de la vacuna puede variar de un año a otro, en función de las previsiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de tal modo que, para la temporada 2017/18,

la vacuna trivalente antigripal recomendada por la OMS para el hemisferio norte contenía las siguientes cepas:

- Cepa análoga A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09
- Cepa análoga a A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2).
- Cepa análoga a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)

Actualmente, se considera que tanto las vacunas universales contra el virus de la gripe como los anticuerpos terapéuticos son opciones futuras potenciales para el control de las infecciones de gripe humana (8).

El Servicio Murciano de Salud, durante la campaña de vacunación de gripe que se lleva a cabo todo los años, recomienda la vacunación principalmente de los siguientes grupos poblacionales (9): personas de 60 años o más, embarazadas y mujeres en el postparto inmediato (4 semanas), personas con patología crónica, trabajadores en centros sanitarios que estén en contacto con los anteriores grupos, estudiantes en prácticas en centros sanitarios y cuidadores/convivientes de pacientes con patología crónica o personas mayores. Entre las patologías crónicas asociadas a un mayor riesgo de padecer complicaciones asociadas a la gripe destacan: enfermedades crónicas del sistema cardiovascular (excluyendo hipertensión arterial aislada), enfermedad respiratoria crónica (incluida asma y enfermedades neuromusculares u otros trastornos que dificulten la movilización de secreciones respiratorias o aumenten el riesgo de aspiración), enfermedades metabólicas crónicas (incluyendo diabetes mellitus), obesidad mórbida, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, asplénicos (anatómico o funcional), hemoglobinopatías y anemias, enfermedades neuromusculares graves, cáncer e inmunosupresión (incluida la causada por medicamentos y personas positivas al VIH) y enfermedades que conllevan disfunción cognitiva (síndrome de Down, parálisis cerebral, discapacitados intelectuales, epilepsia, demencias y otras).

Los CDC estudian todos los años la efectividad de la vacuna contra la gripe (10). Si bien la efectividad de la vacuna puede variar, estudios recientes han demostrado que la vacuna contra la gripe reduce el riesgo de contraer la enfermedad en un 40% a un 60% en la población general durante las temporadas en que la mayoría de los virus que circulan coinciden exactamente con la vacuna contra la influenza. Existen al menos dos factores que juegan un papel importante a la hora de determinar las probabilidades de protección de la vacuna contra la influenza:

1) las características de la persona a la que se le administrará la vacuna (edad y estado de salud)

2) la similitud o "combinación" entre los virus incluidos en la vacuna y los que se diseminan en la comunidad.

El virus de la gripe ha causado por todo el mundo una virulencia y gasto sanitario considerables, provocando una importante tasa de ingreso con un espectro de gravedad clínica muy variable. Por ello consideramos que los estudios dedicados a mejorar nuestro conocimiento sobre los factores que permitan predecir el curso, a menudo caprichoso, de esta enfermedad, son de gran interés clínico. Existen pocos artículos sobre el valor pronóstico de las características clínicas y microbiológicas en pacientes con gripe, y la mayoría de los existentes han sido realizados en UCI. La escasez de datos consistentes sobre la potencial aportación que puedan tener estas variables en el pronóstico de los pacientes ingresados por gripe en planta nos motiva a realizar este trabajo.

Por otro lado resulta interesante conocer si la vacuna puede tener un efecto beneficioso en la evolución clínica de estos pacientes aunque no haya sido eficaz para evitar el contagio.





## Hipótesis

Existen una serie de factores clínicos, epidemiológicos y microbiológicos que se asocian con mal pronóstico en los pacientes ingresados por gripe.

El estado vacunal de los pacientes ingresados por gripe puede influir en la evolución clínica de estos pacientes.

## Objetivos

### Principal

Evaluar los factores asociados con mal pronóstico en los pacientes ingresados con gripe confirmada microbiológicamente que han requerido ingreso hospitalario durante la temporada gripal 2017/18 en el HRS de Murcia.

### Secundarios

1. Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes ingresados con gripe
2. Conocer la prevalencia de vacunación de los pacientes de nuestro estudio
3. Determinar la prevalencia de vacunación entre los pacientes que cumplan criterios de administración de la vacuna
4. Evaluar el efecto de la vacuna de la gripe para evitar una mala evolución clínica





## Material y métodos

Diseño del estudio: Estudio observacional, prospectivo, descriptivo y con componente analítico en condiciones de práctica clínica habitual.

Ámbito del estudio: Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia (HRS) en las Secciones de Enfermedades Infecciosas y Neumología.

### Definición de la población de estudio

Definición de caso: Paciente con diagnóstico microbiológico de gripe que requiera ingreso hospitalario.

Paciente vacunado: Paciente que en la campaña actual haya recibido la dosis de vacunación indicadas.

Pluripatología: Presentar más de una patología crónica asociada (Enfermedad crónica del sistema cardiovascular (enfermedad cardiovascular, cardiopatía, hipertensión), diabetes mellitus, Enfermedad respiratoria crónica (EPOC, asma), obesidad, Cáncer e inmunosupresión (neoplasia órgano sólido, neoplasia hematológica, inmunosupresión, VIH), demencia y ERC.

Criterios de mal pronóstico: Ingreso en UCI, estancia media igual o superior a 4 días o mortalidad durante el ingreso

Criterios de inclusión: Se han incluido a todos los pacientes con diagnóstico microbiológico de gripe y que precisan ingreso durante el periodo de epidemia que fue desde Enero a Marzo de 2018.

Criterios de exclusión: Pacientes con sospecha de gripe que no requieren mayor atención hospitalaria.

A todos los pacientes a su ingreso se les interrogó sobre la clínica, estado vacunal y contactos percibidos con personas con síntomas gripales; se recogían variables demográficas, comorbilidades, constantes vitales a su ingreso, presencia de infiltrados en la radiografía de tórax, y algunos datos analíticos (PCT, PCR, pro-BNP, creatinina, plaquetas y bilirrubina) (tabla 1).

Se comparó el estado vacunal de los pacientes con las recomendaciones de vacunación antigripal que propone el Servicio Murciano de Salud (9).



## Técnicas diagnósticas de gripe

Durante la temporada gripal en la Región de Murcia se activa un protocolo durante el cual está autorizada la realización de técnicas diagnósticas de gripe en muestra nasofaríngea. Las técnicas diagnósticas que se realizan en el Hospital de referencia Virgen de la Arrixaca son las siguientes:

- Test rápido influenza A/B (Sofia INfluenza A+B FIA). Esta prueba utiliza inmunofluorescencia para detectar los antígenos del virus de la gripe A y B.
- PCR Influenza A/B (RealCycler FLUA+B+RSV). Esta prueba se realiza exclusivamente en aquellas muestras que dan un resultado negativo en el test rápido.

## Recogida de datos

Para la recogida de datos utilizamos:

- Hoja de recogida de datos elaborada por la Unidad de Enfermedades Infecciosas del HRS. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado.
- Consulta del programa de registro de peticiones del laboratorio de Microbiología del HRS (Gestlab)
- Consulta del programa de acceso al historial clínico de los pacientes (Selene)
- Consulta del programa de datos de los pacientes en atención primaria (Agora).

Tabla 1: Descripción de las variables involucradas en el estudio

Tipo de variable	Variable	Codificación
Variable de respuesta	Mal pronóstico <sup>1</sup>	0: ausente 1: presente
Variable de exposición	Estado vacunal	0: no vacunado 1: vacunado
Variables de control	Sexo	0: mujer 1: hombre
	Edad	0: <60 años 1: ≥60 años
	Gripe A	0: negativo
	Gripe B	1: positivo
	Diabetes mellitus	0: ausencia
	Hipertensión	1: presencia
	Cardiopatía	
	EPOC	
	Obesidad	
	Neoplasia órgano sólido	
	Neoplasia hematológica	
	Inmunosupresión	
	VIH	
	Enfermedad cardiovascular (ECV)	
	Enfermedad renal crónica (ERC)	
	Consumo de tabaco	
	Consumo de alcohol	
	Embarazo	
	Neumonía	
	Insuficiencia cardiaca	
Patología crónica asociada <sup>2</sup>	0: ausencia 1: una o más de una	
Variables de interacción o modificadoras de efecto	Sexo	
	edad	
	Patología crónica asociada	
	Neumonía <sup>3</sup>	
	Insuficiencia cardiaca <sup>4</sup>	

<sup>1</sup>Estancia hospitalaria mayor de 4 días, admisión en UCI o muerte.

<sup>2</sup>Enfermedad crónica del sistema cardiovascular (enfermedad cardiovascular, cardiopatía, hipertensión), diabetes mellitus, Enfermedad respiratoria crónica (EPOC, asma), obesidad, Cáncer e inmunosupresión (neoplasia órgano sólido, neoplasia hematológica, inmunosupresión, VIH), demencia y ERC.

<sup>3</sup>Presencia de neumonía en el momento del ingreso

<sup>4</sup>Presencia de insuficiencia cardiaca en el momento del ingreso

### Consideraciones estadísticas

**Calculo del tamaño muestral:** Partimos de una muestra de todos los pacientes con clínica de infección respiratoria que acudieron a la puerta de urgencias del HRS de Murcia durante la temporada de gripe 2017/18. El tamaño muestral fue calculado en base al objetivo principal, determinar los factores asociados con mal pronóstico. Teniendo en cuenta que en el HRS habían ingresado unos 100 pacientes en los años previos, para un nivel de confianza del 95%, una precisión del 5% y una proporción de éxito del 50% (elegimos la más restrictiva),

se precisaban unos 80 pacientes. Si consideramos un 5% de pérdidas, el tamaño muestral definitivo fue de 85 pacientes.

Recogimos en una tabla Excel las distintas variables y realizamos un análisis univariante y multivariado. Las variables se representaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC) si estas eran cuantitativas o bien como frecuencia (tanto por ciento) si eran categóricas. Todas las variables cuantitativas fueron categorizadas por lo que para evaluar si existía asociación se utilizó la prueba de la Chi-cuadrado o exacta de Fisher según procediera. En el análisis de regresión logística binaria se empleó el método Wald hacia delante. Consideramos que las diferencias eran significativas cuando el valor de p era menor de 0,05.

Todo el estudio estadístico se realizó con el programa SPSS 24.0.

### Posibles sesgos

Contamos con un posible sesgo de información.

- En la recogida de información participaron diferentes personas y desconocemos si ha podido omitido información que podría hacer variar los resultados de nuestro estudio.
- Igualmente, se consideró vacunado al paciente que tenía registrada la vacunación en su historia clínica informatizada por lo que si la vacunación no se registró en el programa informático el paciente pudo no clasificarse correctamente.



## Resultados

Finalmente se incluyeron 85 pacientes diagnosticados de gripe confirmada microbiológicamente y que requirieron ingreso hospitalario en el HRS durante la temporada 2017/18.

### Descripción de la muestra

En las tablas 2 y 3 se describen, respectivamente, las características basales de los pacientes incluidos en el estudio y las patologías crónicas asociadas que presentaban.

Tabla 2. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

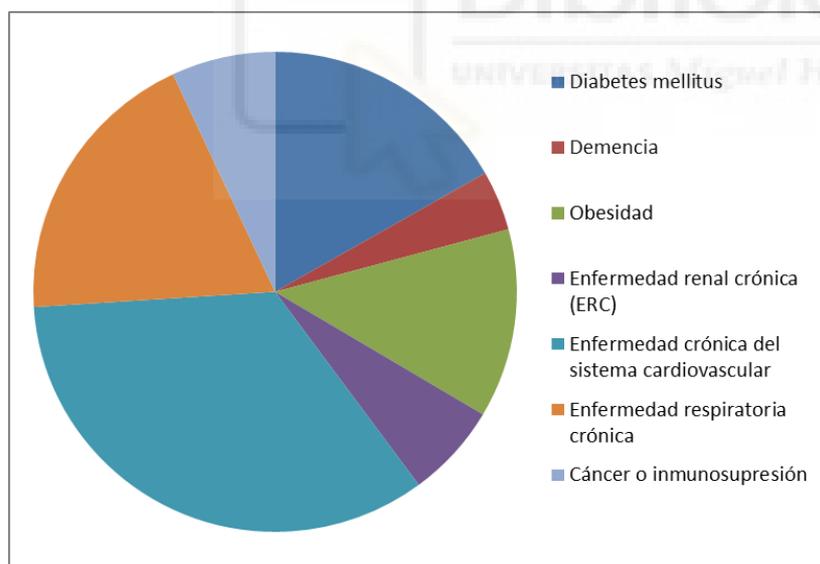
Variables	Características
Edad (Media años± DE)	70,36 ± 17,76
Mayores de 60 años	68 (80,0%)
Sexo	
Mujeres	41 (48,2%)
Hombres	44 (51,8%)
Cumplían criterios de vacunación	75 (88,2%)
Vacunados para gripe	40 (47,1%)
Diagnosticados de gripe A	59 (69,41%)
Diagnosticados de gripe B	26 (30,56%)
Presencia de patología crónica asociada	68 (69,4%)
Consumidores de alcohol	4 (4,7%)
Fumadores	14 (16,5%)
Embarazadas	1 (1,2%)
Presentaron neumonía al ingreso	20 (23,5%)
Presentaron insuficiencia cardiaca al ingreso	6 (7,1%)
Estancia hospitalaria Mediana días (rango intercuartílico)	4 (2-7)
Estancia hospitalaria ≥4 días	53 (62,4%)
Estancia hospitalaria ≥7 días	25 (29,4%)
Admisión en UCI (días)	1 (1,2%)
Muertes	7 (8,2%)

Tabla 3: Patologías crónicas asociadas n (%)

Patología crónica	%
Diabetes mellitus	29 (34,1%)
Hipertensión	57 (67,1%)
Cardiopatía	24 (28,2%)
Demencia	7 (8,2%)
Enfermedad obstructiva crónica (EPOC)	18 (21,2%)
Obesidad	22 (25,9%)
Neoplasia de órgano sólido	9 (10,6%)
Inmunosupresión	2 (2,4%)
Enfermedad cardiovascular (ECV)	5 (6,0%)
Enfermedad renal crónica (ERC)	11 (12,9%)
Enfermedad crónica del sistema cardiovascular	59 (69,4%)
Enfermedad respiratoria crónica	33 (38,8%)
Cáncer o inmunosupresión	12 (14,1%)

En la figura 1 observamos que la enfermedad crónica del sistema cardiovascular fue la patología crónica más frecuente en los pacientes del estudio seguida de la enfermedad respiratoria crónica y la diabetes.

Figura 1: Patologías crónicas asociadas (%)



### Pruebas diagnósticas de gripe realizadas

Durante la temporada 2017/18 se realizaron 1296 pruebas diagnósticas de gripe (738 test rápidos y 558 PCR de Influenza A/B) en 698 pacientes (63,4% mujeres y 43,2% hombres).

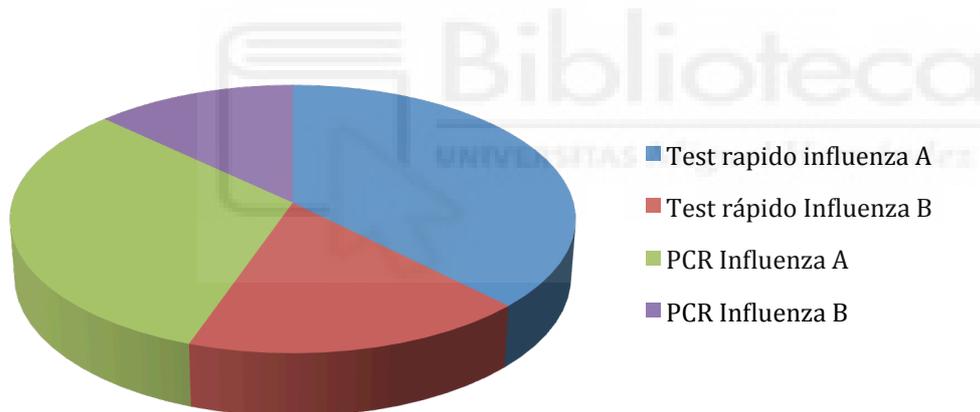
Tabla 4: Resultado pruebas diagnósticas de gripe n (%)

Resultado	Test rápido influenza A	Test rápido influenza B	PCR Influenza A	PCR Influenza B	PCR Influenza AB
Positivo	109 (14,8%)	85 (11,5%)	94 (16,8%)	60 (10,8%)	1 (0,9%)
Negativo	544 (73,7%)		403 (72,2%)		

Del total de pacientes atendidos con sospecha de gripe (698 pacientes), 85 pacientes (12,18%) fueron diagnosticados de gripe confirmada por el laboratorio de Microbiología y requirieron ingreso hospitalario y, posteriormente, seguimiento en la consulta de enfermedades infecciosas (figura 2).

Durante esta temporada con los test rápidos se diagnosticó al 55,3% de los pacientes. Un 44,7% de los pacientes requirieron pruebas moleculares para el diagnóstico.

Figura 2: Resultado pruebas diagnósticas



### Análisis estadístico de las variables según la evolución clínica

En las tablas 5 y 6 se recogen la distribución de las diferentes variables en función de la evolución clínica. Como se puede observar, la hipertensión, la demencia, la enfermedad renal crónica, la existencia de enfermedad cardiovascular y la pluripatología se asociaron de forma estadísticamente significativa con mal pronóstico.

Tabla 5: Distribución de las variables en función de la evolución clínica.

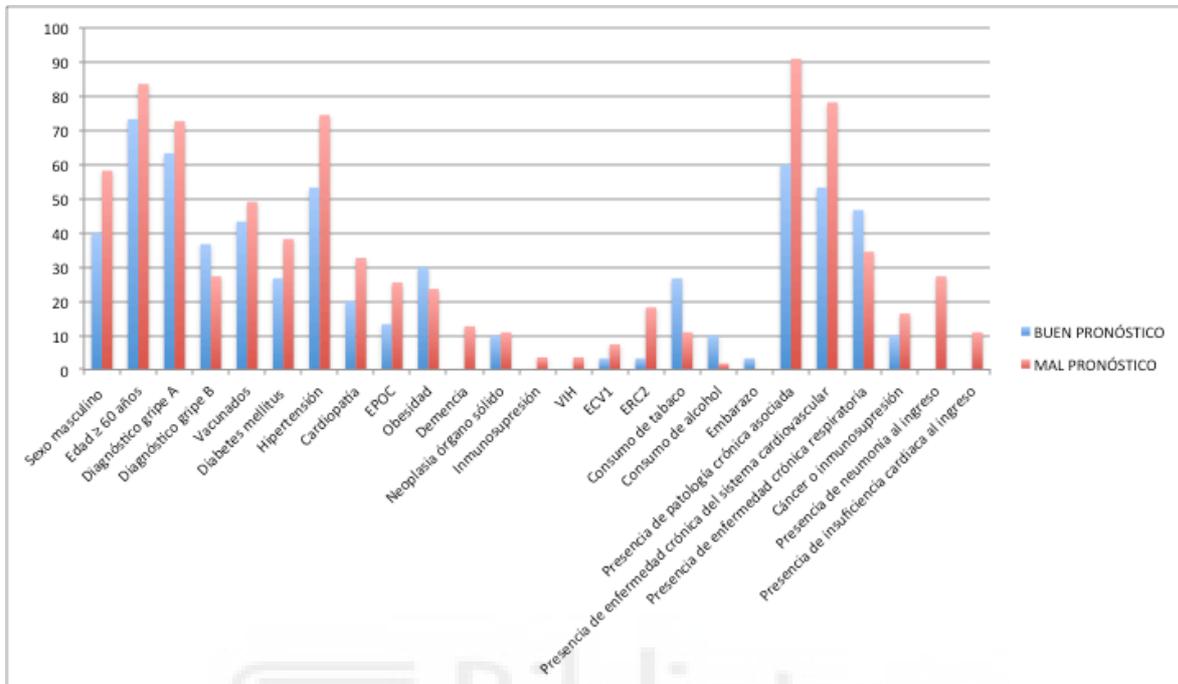
VARIABLE	BUEN PRONÓSTICO n: 30	MAL PRONÓSTICO n: 55	P
Sexo masculino	12 (40,0%)	32 (58,2%)	0,109
Edad ≥ 60 años	22 (73,3%)	46 (83,6%)	0,256
Diagnóstico gripe A	19 (63,3%)	40 (72,7%)	0,369
Diagnóstico gripe B	11 (36,7%)	15 (27,3%)	0,369
Vacunados	13 (43,3%)	27 (49,1%)	0,611
Diabetes mellitus	8 (26,7%)	21 (38,2%)	0,285
Hipertensión	16 (53,3%)	41 (74,5%)	<b>0,047</b>
Cardiopatía	6 (20,0%)	18 (32,7%)	0,213
EPOC	4 (13,3%)	14 (25,5%)	0,191
Obesidad	9 (30,0%)	13 (23,6%)	0,522
Demencia	0 (0,0%)	7 (12,7%)	<b>0,041</b>
Neoplasia órgano sólido	3 (10,0%)	6 (10,9%)	0,896
Inmunosupresión	0 (0,0%)	2 (3,6%)	0,291
VIH	0 (0,0%)	2 (3,6%)	0,291
Enfermedad cardiovascular	1 (3,3%)	4 (7,4%)	0,450
Enfermedad renal crónica	1 (3,3%)	10 (18,2%)	<b>0,051</b>
Consumo de tabaco	8 (26,7%)	6 (10,9%)	0,061
Consumo de alcohol	3 (10,0%)	1 (1,8%)	0,089
Embarazo	1 (3,3%)	0 (0,0%)	0,173
Presencia de patología crónica asociada	18 (60,0%)	50 (90,9%)	0,001
Presencia de enfermedad crónica del sistema cardiovascular	16 (53,3%)	43 (78,2%)	<b>0,018</b>
Presencia de enfermedad crónica respiratoria	14 (46,7%)	19 (34,5%)	0,273
Cáncer o inmunosupresión	3 (10,0%)	9 (16,4%)	0,421
Presencia de neumonía al ingreso	5 (16,7%)	15 (27,3%)	0,271
Presencia de insuficiencia cardíaca al ingreso	0 (0,0%)	6 (10,9%)	0,061

Tabla 6: Odd ratio e IC95% de las variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis univariante

VARIABLE	Odd ratio	IC 95%
Hipertensión	2,563	1,002-6,556
Demencia	0,615	0,516-0,733
Enfermedad renal crónica	6,444	0,783-53,046
Presencia de patología crónica asociada	6,667	2,061-21,570
Presencia de enfermedad crónica del sistema cardiovascular	3,135	1,199-8,199

En la figura 3 se representan la distribución de las las variables del estudio en función de la evolución clínica de los pacientes.

Figura 3: Distribución de las variables involucradas en función de la evolución clínica (%).



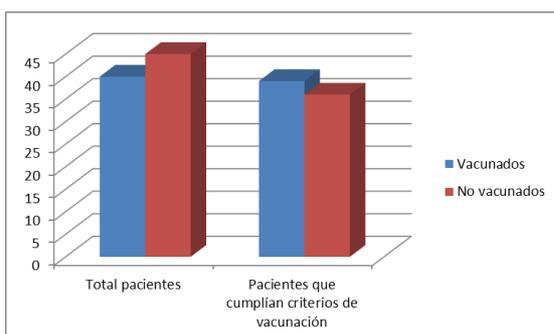
### Modelo de regresión

En el análisis multivariante en el que se incluyeron las variables que fueron significativas del análisis univariante la única variable que mantuvo su independencia fue la presencia de patología crónica asociada (OR=6,667, IC95% 2,061-21,57; p=0,002). El estado vacunal no se asoció con la evolución clínica.

### Análisis descriptivo de las variables involucradas en el estudio en función del estado vacunal

De los pacientes que cumplían criterios de vacunación, el 52,0% se habían vacunado durante esta temporada pero el 48,0% no habían seguido las recomendaciones (figura 4).

Figura 4: Estado vacunal de los pacientes



En la tabla 7 observamos que la edad mayor de 60 años, la hipertensión, el consumo del tabaco y la presencia de patología crónica asociada resultaron significativamente diferentes en los dos grupos analizados. No hubo diferencias significativas en la evolución de los pacientes según su estado vacunal.

Destacar que hasta el 80% de los pacientes no vacunados cumplían criterios de vacunación.

Tabla 7: Distribución de los pacientes en función del estado vacunal.

VARIABLE	VACUNADOS n= 40	NO VACUNADO S n= 45	p
Sexo masculino	25 (62,5%)	19 (42,2%)	0,062
Edad ≥ 60 años	38 (95,0%)	25 (55,6%)	0,001
Edad, años	75,5 (10,3)	68,8 (21,5)	0,011
Diabetes mellitus	14 (35,0%)	15 (33,3%)	0,871
Hipertensión	34 (85,0%)	23( 52,1%)	0,001
Cardiopatía	11 (27,5%)	13 (28,9%)	0,887
EPOC	10 (25,0%)	8 (17,8%)	0,416
Obesidad	11 (27,5%)	11 (24,4%)	0,748
Demencia	3 (7,5%)	4 (8,8%)	0,816
Neoplasia órgano sólido	4 (10,0%)	5 (11,1%)	0,868
Inmunosupresión	0 (0,00%)	2 (4,4%)	0,177
VIH	0 (0,00%)	2 (4,4%)	0,177
ECV	3 (7,5%)	2 (4,4%)	0,550
ERC	5 (12,5%)	6 (13,3%)	0,909
Consumo de tabaco	10 (25,0%)	4 (8,8%)	0,046
Consumo de alcohol	3 (7,5%)	1 (2,2%)	0,526
Embarazo	0 (0,0%)	1 (2,2%)	0,343
Presencia de patología crónica asociada	36 (90,0%)	32 (71,1%)	0,030
Presencia de neumonía al ingreso	10 (25,0%)	10 (22,2%)	0,569
Presencia de insuficiencia cardiaca al ingreso	3 (7,5%)	3 (6,6%)	0,751
Admisión en UCI	1 (2,5%)	0 (0,00%)	0,286
Muerte	3 (7,5%)	4 (8,8%)	0,816
Estancia hospitalaria ≥4 días	27 (67,5%)	26 (%)	0,356
Estancia hospitalaria ≥7 días	14 (35,0%)	11 (24,4%)	0,286
Mal pronóstico			
- CON estancia hospitalaria ≥4 días	27 (67,5%)	28 (62,2%)	0,611
- CON estancia hospitalaria ≥7 días	15 (37,5%)	13 (28,9%)	0,399
Criterio de vacunación presente	39 (97,5%)	36 (80%)	0,012
Enfermedad crónica del sistema cardiovascular	34 (85,0%)	25 (55,6%)	0,003
Enfermedad respiratoria crónica	16 (40,0%)	17 (37,8%)	0,834
Cáncer o inmunosupresión	4 (10,0%)	8 (17,8%)	0,304

## Discusión

La gripe es una enfermedad infecciosa aguda de las vías respiratorias que puede afectar a las personas de todas las edades y ocasionar epidemias (12). Suele presentarse como un cuadro leve pero en algunos casos pueden aparecer complicaciones y puede llegar a ser una enfermedad grave, incluso mortal. Las epidemias estacionales anuales de gripe están asociadas a una importante tasa de hospitalización y mortalidad, así como a una considerable demanda de recursos en salud por lo que son consideradas un importante problema de salud pública. Aunque toda la población en general es susceptible de sufrir una infección por el virus de la gripe, determinados grupos de población tienen más probabilidades de sufrir complicaciones e incluso morir a causa de la enfermedad.

La vacuna antigripal es la medida más efectiva de prevenir la enfermedad y sus complicaciones (12). Desde que se introdujo en España en los años 80 ha demostrado ser eficaz tanto en jóvenes, adultos como en personas mayores con porcentajes de protección que varían entre el 30% y el 74% dependiendo de la temporada y la concordancia de la vacuna (13). Todos los años se pone en marcha la Campaña de Vacunación Antigripal con el objetivo de reducir la incidencia de la gripe estacional y las complicaciones derivadas de su padecimiento. A diferencia de lo que ocurre con los programas de vacunación sistemática infantil, las tasas de vacunación en adultos no suelen alcanzar los niveles deseados, a pesar incluso de la existencia de recomendaciones oficiales y financiadas en grupos de alto riesgo. Según datos del ministerio (14) , la evolución de cobertura de vacunación antigripal en población mayor de 65 años desde el año 2007 (tabla 8) ha ido disminuyendo a pesar de que la vacunación es la medida de control considerada más eficaz frente a la gripe.

Tabla 8: Cobertura de vacunación antigripal en población mayor de 65 años desde el año 2007

Temporada	Cobertura
2007-2008	62,3
2008-2009	65,4
2009-2010	65,7
2010-2011	56,9
2011-2012	57,7
2012-2013	57
2013-2014	56,2
2014-2015	56,2
2015-2016	56,1
2016-2017	55,5

En nuestro estudio, a pesar de que la mayoría de los pacientes cumplían criterios de vacunación, la tasa de vacunación fue de un 47,1% y debemos considerarla baja. En este sentido, prácticamente todos los pacientes vacunados presentaban criterios de vacunación y sólo hubo un 20% de los no vacunados que no tenían criterios.

Para prevenir complicaciones asociadas a la gripe es importante que los clínicos presten especial atención a los grupos de riesgo e insistan en los beneficios de la vacunación anual con el fin de aumentar la cobertura vacunal en esta población. Los pacientes deben saber que para que la vacunación sea eficaz es preciso utilizar siempre la vacuna correspondiente a la temporada en curso, y repetir la vacunación anualmente (6). En nuestro estudio vemos una menor tasa de vacunación en las mujeres y los menores de 60 años. Los pacientes con enfermedad crónica del sistema cardiovascular, en concreto los hipertensos, y los fumadores presentaron mayor tasa de vacunación.

Como indican en informes preliminares (13,15) la eficacia de la vacuna esta temporada ha sido moderada debido a la circulación de cepas no incluidas en la vacuna. En nuestro hospital todavía no disponemos del informe de caracterización de las cepas que han circulado en nuestra área pero probablemente la eficacia haya sido igualmente moderada.

Según datos del Instituto de Salud Carlos III (15) esta temporada han circulado algunos virus discordantes con la cepa vacunal. La temporada de influenza de principios de 2017/18 en Europa se caracterizó por la cocirculación de influenza B, A (H3N2) y A (H1N1), con predominio del virus de la influenza B (Yamagata) que no coincide con el linaje en muchos países (12). La discordancia entre las cepas contenidas en la vacuna y las cepas circulantes se ha observado en España durante las últimas 5 temporadas (figura 5) (13).

Figura 5: Composición recomendada por la Organización Mundial de la Salud para las vacunas trivalente y tetravalente de las últimas diez temporadas y cepa/linaje de tipo B predominante en España en cada temporada.

Temporada	A(H1N1)pdm	A(H3N2)	B(Victoria)	B(Yamagata)	Linaje de la cepa B más prevalente en España	Discordancia entre la cepa vacunal y la cepa B más prevalente
2007/2008	A/Solomon Islands/3/2006	A/Wisconsin/67/2005	B/Malaysia/2506/2004		Yamagata	•
2008/2009	A/Brisbane/59/2007	A/Brisbane/10/2007		<b>B/Florida/4/2006*</b>	Victoria	•
2009/2010	A/Brisbane/59/2007	A/Brisbane/10/2007	<b>B/Brisbane/60/2008*</b>		Victoria	
2010/2011	A/California/7/2009	A/Perth/16/2009	<b>B/Brisbane/60/2008*</b>		Victoria	
2011/2012	A/California/7/2009	A/Perth/16/2009	<b>B/Brisbane/60/2008*</b>		Yamagata	•
2012/2013	A/California/7/2009	A/Victoria/361/2011		<b>B/Wisconsin/1/2010*</b>	Yamagata	
2013/2014	A/Christchurch/16/2010	A/Texas/50/2012	B/Brisbane/33/2008	<b>B/Massachusetts/2/2012*</b>	Yamagata	• <sup>a</sup>
2014/2015	A/California/7/2009	A/Texas/50/2012	B/Brisbane/60/2008	<b>B/Massachusetts/2/2012*</b>	Yamagata	
2015/2016	A/California/7/2009	A/Switzerland/9715293/2013	B/Brisbane/60/2008	<b>B/Phuket/3073/2013*</b>	Victoria	•
2016/2017	A/California/7/2009	A/Hong Kong/4801/2014	<b>B/Brisbane/60/2008*</b>	B/Phuket/3073/2013	Victoria	
2017/2018	A/Michigan/45/2015	A/Hong Kong/4801/2014	<b>B/Brisbane/60/2008*</b>	B/Phuket/3073/2013	Yamagata <sup>a</sup>	•

Al igual que en el estudio de Arriola C et al. (16), utilizamos como medidas de mal pronóstico la muerte, el ingreso en UCI y la duración de la estancia hospitalaria. Esta temporada en la que los virus vacunales han sido antigénicamente diferentes a los que han circulado, nosotros hemos observado que los pacientes con patología crónica asociada han evolucionado peor independientemente de su estado vacunal. El estudio de Arriola et al. se realizó en una temporada (2013/14) en la que los virus vacunales si coincidieron con los virus que circularon y concluyeron que la vacunación había atenuado el resultado adverso entre los adultos hospitalizados con gripe confirmada microbiológicamente. El estudio de McLean HQ et al (17) analiza 8 temporadas de gripe para estimar la eficacia de la vacuna estacional y sus resultados no respaldan la hipótesis de que la vacunación mitigue la gravedad de la enfermedad. Rondy et al (18) realizaron un metanálisis de los estudios sobre efectividad de la vacuna contra la gripe en pacientes hospitalizados con un diagnóstico de laboratorio entre 2009-2016 y concluyeron que las vacunas contra la gripe proporcionan una protección moderada contra las hospitalizaciones.

Según el informe de vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe que se publica todos los años (15), el 88% de los pacientes con información disponible presentaban factores de riesgo de complicaciones de gripe. Comparando los factores de riesgo más prevalentes que aparecen en el informe de vigilancia con nuestros datos vemos que los porcentajes de diabetes y EPOC son parecidos pero, en los pacientes de nuestro estudio, la enfermedad cardiovascular fue mucho menos frecuente (tabla 9). En nuestro estudio no observamos diferencias significativas pero si una tendencia a que los pacientes con diabetes y EPOC evolucionen peor.

Tabla 9: Factores de riesgo más prevalentes

Factores de riesgo más prevalentes	Informe de vigilancia del Instituto de Salud Carlos III	Nuestro estudio
Diabetes	31%	35%
Enfermedad cardiovascular	45,0%	6,0%
EPOC	30,0%	21,7

Los datos epidemiológicos indican que el riesgo de complicaciones, hospitalización y muerte por el virus de la gripe es más alto en pacientes con enfermedades cardiovasculares que en la población en general (19). En nuestro estudio, el factor asociado a un peor pronóstico en los pacientes ingresados por gripe ha sido la presencia de patología crónica asociada y dentro de esta destacaban la insuficiencia renal crónica, la hipertensión y la insuficiencia cardiaca. En cuanto a la presencia de neumonía, aunque no se ha asociado de forma estadísticamente significativa, una importante proporción de pacientes con mal pronóstico tuvieron neumonía en comparación con los pacientes con buen pronóstico (27% vs 16%).

Según Rodríguez et al. (20) los pacientes afectados de gripe A/H1N1 pueden presentar leucopenia relativa, con elevación de LDH, CPK y PCR, aunque estas variables del laboratorio no se asocian de forma independiente con el pronóstico. Sin embargo, niveles plasmáticos de LDH  $>1.500\text{U/L}$  y la presencia de plaquetopenia  $<150 \times 10^9/\text{L}$  podrían definir una población de pacientes con riesgo de complicaciones graves. En el estudio de Valero et al. (21) concluyeron que un proBNP elevado se asocia de manera estadísticamente significativa e independiente con una mala evolución de los pacientes ingresados por gripe. Según este estudio, la PCR y PCT no tuvieron valor discriminativo de los pacientes con peor evolución. El estudio de biomarcadores en futuros estudios podría ayudar a los clínicos a predecir mejor la evolución de sus pacientes para adoptar las medidas adecuadas en su manejo.

## Conclusiones

1. El factor más importante relacionado con mal pronóstico ha sido tener pluripatología crónica asociada, por lo que su presencia debe alertar al clínico para adoptar las medidas adecuadas para evitar un fatal desenlace.
2. Los pacientes ingresados con diagnóstico de gripe confirmada microbiológicamente fueron la mayoría varones, mayores de 60 años y con patología crónica asociada.
3. La prevalencia de vacunación en los pacientes de nuestro estudio fue baja a pesar de cumplir en la mayoría criterios de vacunación.
4. En nuestro estudio, la vacunación no ha influido en el pronóstico de los pacientes ingresados por gripe.





## Agradecimientos

Al Servicio de Microbiología del Hospital Reina Sofía.

A la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Reina Sofía, en especial a Salvador Valero y Enrique Bernal.





## Bibliografía

1. Procedimientos en Microbiología Clínica. : Infecciones en el tracto respiratorio inferior. <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosclinicos/seimc-procedimientoclinicoi.pdf>
2. Gripe (estacional) [Internet]. World Health Organization. Disponible en: [http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
3. Leung C-H, Tseng H-K, Wang W-S, Chiang H-T, Wu AY-J, Liu C-P. Clinical characteristics of children and adults hospitalized for influenza virus infection. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. diciembre de 2014;47(6):518-25.
4. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica [Internet]. [citado 11 de junio de 2018]. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/inicio.do>
5. Sarría-Santamera A, Sandín-Vázquez M. Vacunación de la gripe en España: seguimos sin mejorar. *Aten Primaria*. 1 de diciembre de 2006;38(10):582-3.
6. Vacunación frente a la neumonía adquirida en la comunidad del adulto. Posicionamiento del Grupo de Neumoexpertos en Prevención- ClinicalKey [Internet]. [citado 25 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S1138359316301411?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1138359316301411%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
7. Krammer F. Emerging influenza viruses and the prospect of a universal influenza virus vaccine. *Biotechnol J*. mayo de 2015;10(5):690-701.
8. Nachbagauer R, Krammer F. Universal influenza virus vaccines and therapeutic antibodies. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. abril de 2017;23(4):222-8.
9. Salud C de. Murciasalud, el portal sanitario de la Región de Murcia [Internet]. [citado 9 de julio de 2018]. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=368709&idsec=829>
10. Eficacia de la vacuna - ¿Qué tan eficaz es la vacuna contra la influenza? | Influenza (gripe) estacional | CDC [Internet]. 2017 [citado 9 de julio de 2018]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/about/qa/vaccineeffect.htm>
11. Mi unidad - Google Drive [Internet]. [citado 16 de julio de 2018]. Disponible en: <https://drive.google.com/drive/my-drive?ogsrc=32>

12. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza With Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2017-18 Influenza Season. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* noviembre de 2017;17(11):2970-82.
13. gripe-documento-aev-aep-semergen-semg-sempsph-segg.pdf [Internet]. Google Docs. [citado 17 de julio de 2018]. Disponible en: [https://docs.google.com/document/d/128-Q5nMtdpcNQCVDZK1A5uGmhmnlwOv1\\_oMtsEw-YI/edit?usp=drive\\_web&oid=106779538091470140516&usp=embed\\_facebook](https://docs.google.com/document/d/128-Q5nMtdpcNQCVDZK1A5uGmhmnlwOv1_oMtsEw-YI/edit?usp=drive_web&oid=106779538091470140516&usp=embed_facebook)
14. Tabla10.pdf [Internet]. [citado 13 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla10.pdf>
15. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica [Internet]. [citado 25 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/inicio.do>
16. Arriola C, Garg S, Anderson EJ, Ryan PA, George A, Zansky SM, et al. Influenza Vaccination Modifies Disease Severity Among Community-dwelling Adults Hospitalized With Influenza. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de 2017;65(8):1289-97.
17. McLean HQ, Meece JK, Belongia EA. Influenza vaccination and risk of hospitalization among adults with laboratory confirmed influenza illness. *Vaccine.* 16 de enero de 2014;32(4):453-7.
18. Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, Levêque A, Moren A, Sullivan SG. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *J Infect.* noviembre de 2017;75(5):381-94.
19. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* febrero de 2016;4(2):148-58.
20. Rodríguez A, Álvarez-Rocha L, Sirvent JM, Zaragoza R, Nieto M, Arenzana A, et al. Recomendaciones del Grupo de Trabajo Enfermedades Infecciosas (GTEI) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y el Grupo de Estudio de Infecciones en el Paciente Crítico (GEIPC) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC) para el diagnóstico y tratamiento

de la gripe A/H1N1 en pacientes adultos graves hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva*. marzo de 2012;36(2):103-37.

21. Valero S, Bernal E, Vera M, Sobrao A, Santo A, Fernández F, Muñoz E, Cano A. El pro-BNP como factor pronóstico independiente en los pacientes ingresados por gripe. *Rev Clin Esp*. 2015;215 (Espec Congr):59

