

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO
SEROLÓGICO POSITIVO PARA INFECCIÓN
POR VIRUS INFLUENZA
(A, B O COINFECCIÓN POR AMBOS) Y
EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS MISMOS**

Facultad de Medicina Universidad Miguel Hernández

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN MEDICINA
DE URGENCIAS Y EMERGENCIAS 2017-2019**

Alumna: Inmaculada Lendínez Durán

Tutores académicos: Dr. D. Ricardo Serrano García

Presentación: 11 de julio de 2019

ÍNDICE

Aspectos preliminares

- Resumen página 3
- Palabras clave página 3
- Abstract..... página 4

Cuerpo del Trabajo Fin de Máster

- Antecedentes y estado actual del tema página 5
- Hipótesis página 11
- Objetivos..... página 11
- Metodología..... página 11
 - o Diseño del estudio página 11
 - o Tamaño muestral página 12
 - o Criterios de inclusión y exclusión página 12
 - o Variables..... página 13
 - o Recogida de datos página 14
 - o Análisis de datos..... página 15
 - o Dificultades y limitaciones del estudio..... página 15
- Aspectos éticos página 16
- Resultados..... página 16
- Discusión página 23
- Conclusiones..... página 26
- Bibliografía..... página 28
- Anexos página 31

RESUMEN

OBJETIVO: Conocer las características clínicas de los pacientes diagnosticados de infección por virus influenza (A, B o coinfección por ambos) durante la epidemia de 2017-2018 en una provincia del sur de España.

MATERIAL Y MÉTODOS: Realizar un estudio de cohortes observacional, analítico, longitudinal retrospectivo sobre una población de pacientes entre 18 y 99 años diagnosticados de infección por virus influenza durante la epidemia de 2017-2018.

RESULTADOS: Durante el periodo de estudio se han diagnosticado 482 casos de los cuales 345 fueron incluidos en el análisis posterior y 137 casos se excluyeron. La media de edad de la muestra fue de 65,75, 151 (43,8%) pacientes son de sexo masculino frente a 194 (56,2%) de sexo femenino. De la muestra 99 pacientes (28,7%) fueron dados de alta a domicilio, 233 pacientes hospitalizados (67,5%) y 13 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (3,8%). La estancia media hospitalaria fue de 8,99 días y la estancia media de los pacientes ingresados en UCI y posteriormente en planta fue de 22,92 días. En cuanto a la tasa de mortalidad atribuible al virus influenza A y B ha sido igual para ambos, de un 47,8% y por coinfección 4,3%. La cobertura vacunal ha sido de un 40,9% frente a la no vacunación en el 59,1%.

CONCLUSIONES: Las características clínicas de los pacientes diagnosticados de infección por virus influenza son mujer, mayor de 65 años, con al menos un factor de riesgo, no fumadora y que ha acudido por sus propios medios al servicio de urgencias.

PALABRAS CLAVE:

Influenza virus, respiratory tract infections, influenza vaccines, risk factors, epidemics.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To know the clinical characteristics of patients diagnosed with influenza virus infection (A, B or coinfection by both) during the 2017-2018 epidemic in a province in southern Spain.

MATERIAL AND METHODS: retrospective observational, analytical, longitudinal cohort study, patients between 18 and 99 years old diagnosed with influenza virus infection during the 2017-2018 epidemic were included.

RESULTS: During the study period, 482 cases were diagnosed, 345 were included in the subsequent analysis and 137 cases were excluded. The mean age of the sample was 65.75, 151 (43.8%) patients were male versus 194 (56.2%) female. In our study 99 patients (28.7%) were discharged home, 233 hospitalized patients (67.5%) and 13 patients admitted to the Intensive Care Unit (3.8%). The average hospital stay was 8.99 days and the average stay of the patients admitted to the ICU and subsequently to the ward was 22.92 days. Regarding the mortality rate attributable to the influenza A and B virus, it was the same for both, 47.8% and for coinfection, 4.3%. Vaccination coverage was 40.9% compared to non-vaccination in 59.1%.

CONCLUSIONS: The clinical characteristics of patients diagnosed with influenza virus infection are female, over 65 years old, with at least one risk factor, nonsmoker and who has come to the emergency department on their own.

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA:

Las infecciones respiratorias agudas (IRAs) de etiología viral son una patología que afecta a la población general. Sin embargo, debido al comportamiento estacional de algunos virus (Virus Respiratorio Sincitial y virus gripales) se producen cada año epidemias asociadas a los meses invernales^{1,2}. Estas infecciones afectan a toda la población (5-10% en adultos y 20-30% en niños)^{2,3,4}, lo que ocurre es que en niños pequeños, en población adulta con comorbilidades (cardíacas, respiratorias, toma de inmunosupresores...) y en mayores de 65 años, las consecuencias de la infección por diferentes virus se asocian a una mayor gravedad^{1,2}.

La definición de caso de infección por virus influenza, más comúnmente denominada “gripe”, empleada actualmente es la propuesta por la Unión Europea (UE)¹ que se detalla a continuación: aparición súbita de uno de los siguientes síntomas generales, fiebre o febrícula, malestar general, cefalea, mialgia; y al menos, uno de estos tres síntomas respiratorios: tos, dolor de garganta, disnea; y ausencia de otra sospecha diagnóstica (incluido en España)^{1,2}. Esta definición es la que mejor explica la sintomatología de la enfermedad y ayuda a su diagnóstico precoz y actuación rápida en caso necesario por complicaciones o el riesgo de padecerlas.

El virus influenza es un virus ARN pertenece a la familia Orthomyxoviridae que incluye tres géneros: Influenzavirus A, B y C. Los tipos A y B son mayoritariamente los responsables de las epidemias que ocurren cada invierno. El ser humano se infecta habitualmente por virus humanos de la gripe A(H3N2), A(H1N1) y B y es el principal reservorio de estos. Poseen una envuelta, donde se encuentran dos glucoproteínas que tienen un papel importante: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). La H es la responsable de la producción de anticuerpos neutralizantes y la N es importante en la replicación vírica, ya que es responsable de la liberación de los virus de la célula infectada, siendo responsable del efecto infeccioso del virus^{5,6,7,8}.

La transmisión del virus se produce al ser eliminado en las secreciones respiratorias, el mecanismo fundamental de transmisión es por vía aérea, de persona a persona, mediante gotitas de Flüge (> 5 micras) expulsadas por los individuos infectados al toser o estornudar². Estas partículas no permanecen suspendidas en el aire y para su transmisión es necesario un contacto cercano (1-2 metros). Las personas se pueden contagiar desde el día antes del inicio de los síntomas hasta 3-4 días después. El periodo de incubación es de 1-5 días tras haberse infectado por el virus. La mayoría de los adultos

sanos pueden infectar desde 24-48 horas antes de que se desarrollen los síntomas hasta 5-6 días después de enfermar. La excreción viral es mayor en los 3-5 días posteriores al comienzo de la enfermedad, aunque en niños puede prolongarse durante 7 -10 días con lo que los brotes pueden ser más frecuentes.^{6,7,8}

Son factores de riesgo para su adquisición las cardiopatías, neumopatías, la inmunosupresión incluida la diabetes, el tabaquismo y el embarazo^{3,4,5,6}. Los pacientes con enfermedades crónicas pulmonares y cardíacas y los fumadores tienen más riesgo de presentar mayor mortalidad o morbilidad grave^{5,6,7}. Los pacientes que presentan enfermedades respiratorias crónicas como bronquitis o asma presentan agudizaciones de su enfermedad de base y además tienen más riesgo de padecer una coinfección respiratoria por bacterias tras la infección por la gripe. El 25-60% de las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son por infecciones víricas, entre ellos un 25% en relación con la gripe. En los pacientes diabéticos existe un mayor riesgo de neumonía por gripe que en la población general, esta situación tiene una mortalidad muy importante⁵. En pacientes inmunodeprimidos tienen mayor tiempo de secreción del virus y presentan más frecuentemente infiltrados pulmonares (que pueden ser de causa vírica o bien por bacterias típicas o atípicas). En pacientes trasplantados, la mortalidad se relaciona con el grado de neutropenia. En embarazadas hay mayor riesgo de complicaciones pulmonares y hospitalización, sobre todo en el segundo y tercer trimestre de embarazo. No aumenta el riesgo de malformaciones congénitas^{6,7}.

Las complicaciones de la gripe se presentan sobre todo en pacientes con comorbilidad previa, en todos los grupos de edad:

- Bronquitis aguda (5-40%).
- Traqueobronquitis, bronquiolitis y otitis media.
- Neumonía por gripe o por sobreinfección bacteriana (*Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus* y *Haemophilus influenzae*).
- Miositis y rabdomiolisis.
- Afectación neurológica: encefalitis, mielitis transversa, meningitis aséptica y síndrome de Guillain-Barré
- Otras (raras): miocarditis, pericarditis, síndrome hemofagocítico, coagulación intravascular diseminada. Síndrome de Reye (niños y jóvenes)⁷.

Las epidemias gripales son causa de aumento de atención médica en los servicios de urgencias hospitalarias; el cuál se traduce en un incremento de ingresos hospitalarios y generalmente situaciones de colapso del sistema asistencial por lo que estos pueden

suponer, para algunos pacientes y profesionales, un lugar de mayor riesgo de contraer la gripe^{3,4,8}.

Una de las principales causas de ingreso en la UCI en la época invernal es la insuficiencia respiratoria, causada en muchos casos por infección por virus influenza y sus complicaciones. Según el servicio de Vigilancia Epidemiológica sobre la temporada 2017-2018, un 21,8% de los casos de detección positiva para virus influenza fueron ingresados en los servicios de Cuidados Intensivos^{3,4}. Sus características clínicas y su especial morbilidad en pacientes con patología crónica determinan una mayor gravedad que se caracteriza por desarrollar cuadros de neumonía, insuficiencia respiratoria y con importante tasa de progresión a situación de distrés respiratorio agudo.^{1,9}

Para el tratamiento de los pacientes ingresados por virus influenza (A, B o coinfección por ambos) se propuso por parte de la SEMICYUC en el año 2012⁹, tras la realización de un test diagnóstico lo antes posible a todos los pacientes con fiebre y sospecha de cuadro gripal que requirieran hospitalización, la recomendación de administrar oseltamivir de manera precoz (<48 horas desde el inicio de la sintomatología) así como cobertura antibiótica empírica por sospecha de coinfección bacteriana^{10,11}

Epidemiológicamente en España, la tasa global de incidencia de gripe es de 2,1 casos por 100.000 habitantes. De las detecciones centinelas notificadas desde el inicio de la temporada 2017-18, el 59% son tipo B, el 40,9% tipo A y el 0,1% del tipo C; de los virus de la gripe A subtipados (94%), el 59% fueron A(H3N2) y el 41% A(H1N1)pdm09 de forma que el 23% del total fueron A(H3N2). La mediana de edad fue de 73 años, concentrándose la mayor proporción de casos en mayores de 64 años (66%). Desde el inicio de la temporada 2017-18 se han notificado 27 brotes de gripe, uno en una institución sanitaria (virus tipo B), otro en residencia de larga estancia [A(H3N2)], tres en el ámbito escolar (uno virus tipo A no subtipado y dos del tipo B) y 22 en geriátricos [diez asociados a tipo B, ocho asociados al virus tipo A no subtipado y cuatro A(H3N2)]. Entre los casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG) notificados en la temporada 2017-18, se ha identificado virus de la gripe B en un 54% y el 46% virus de la gripe A. El 66% de los CGHCG se registra en el grupo de mayores de 64 años, seguido del de 45 a 64 años (20%), y la mediana de edad de los casos fatales es de 82 años (RIC: 71-88 años). Respecto al estado vacunal de los pacientes donde estaba recomendada la misma el 53% de los pacientes no habían recibido la vacunación antigripal esta temporada frente al 47% que sí estaban vacunados¹².

En Andalucía la temporada de gripe 2017-2018 ha estado comprendida entre 2- Octubre 2017 al 20-Mayo 2018 donde se han registrado un total de 2107 casos con una tasa acumulada de 1726,8 caso por 100.000 habitantes. En la distribución por sexo, de los 2017 casos registrados un 44,5% (937) son hombres y un 55,5% (1170) a mujeres. El porcentaje de casos vacunados en Andalucía ha sido de un 7,7%, siendo este porcentaje de 37,6% en mayores de 64 años. De las muestras analizadas se han obtenido un 55,9% de detecciones el virus gripal correspondiendo el 54,1% virus B, 26,3% virus AH3, 19,5% virus A (H1N1)pdm09 y el 0,2% virus C. En cuanto a los CGHCG han sido notificados por parte de los hospitales centinela 553 casos graves (174 en la temporada 2016-2017) de los cuales 290 casos fueron en hombres (52,4%) y 263 en mujeres (47,6%), el grupo de edad más frecuente es el de mayores de 64 años (60% casos), el 23% de los pacientes requirieron ingreso en UCI y el 80,3% presentaba algún factor de riesgo¹³.

Los episodios de hospitalización por gripe, además de la saturación del SNS, tienen una gravedad relativa importante, ya que 1 de cada 3 pacientes requiere ingreso en UCI y el 12,2% fallece durante el ingreso hospitalario. La letalidad de los episodios de hospitalización general fue de 4,1%². Durante la temporada de gripe 2017-18 se produjeron 897 muertes relacionadas con la gripe en 17 CC. AA.; 52 % varones, 85 % mayor de 64 años, mediana de edad fue de 82 años. Este dato de mortalidad es muy llamativo, pues duplica el de la temporada previa, 2016-2017, y es el más abultado desde 1986. El 61% de las muertes estuvieron relacionadas con virus B; 39% virus A (de ellos, 54,3% no subtipado, 31,8% H3N2 y 13,9 % H1N1). El 98% de los pacientes presentaron factores de riesgo y el 49% no estaban vacunados¹².

Los factores de riesgo más prevalentes durante la temporada 2017-18 en España han sido la enfermedad cardiovascular crónica (43%)⁵, la enfermedad pulmonar crónica (33%) y la diabetes (27%), de forma que el 89% de los pacientes con información disponible presentaban al menos un factor de riesgo de complicaciones de gripe. El 70% de los pacientes desarrolló neumonía y el 75% no habían recibido la vacuna antigripal de esta temporada. La media de días desde aparición de síntomas hasta tratamiento o ingreso fue de 7^{7,12}. La media de días de estancia en UCI en aquellos pacientes que lo requirieron fue de 5-6 días¹¹.

El Consejo Europeo y la Organización Mundial de la Salud han señalado que la vacunación anual con la vacuna antigripal se considera la medida preventiva más eficaz contra la gripe estacional en los grupos de riesgo y en el personal sanitario, además de una de las herramientas más coste-efectivas³. Entre los pacientes pertenecientes a grupos

recomendados de vacunación, el 53% de los CGHCG y el 48% de los casos fatales no habían recibido la vacuna antigripal de la temporada⁷. La eficacia de la vacunación (EV) antigripal 2017-18 sugieren una protección moderada de la vacuna para toda la población en general contra cualquier tipo de gripe en torno al 25-52 % para todas las edades, 36-40 % para los grupos de riesgo y del 35 % frente a la hospitalización en mayores de 65 años. Frente a virus B encontramos una eficacia vacunal en torno a 36-54 % (moderada) [52% (95%CI: 27; 68)], con un valor similar en adultos de 15-61 años, 51% (95%CI: 13; 72), mayor para niños menores de 15 años, 83%(95%CI: 54; 94) y una estimación algo menor en grupos recomendados de vacunación, 38% (95%CI: -5; 63). La EV antigripal muestra un valor puntual mayor en pacientes mayores de 64 años, 48% (95%CI: -48; 81) aunque en pacientes hospitalizados por gripe B mayores de 64 años, la efectividad vacunal fue de 20% (95%CI: -29; 50). Frente a la gripe por virus A(H1N1)pdm09 en todas las edades: 55-68 % (moderada a buena) [52% (95%CI: 1; 76)] y por virus A(H3N2) para todas las edades no obtuvo efecto protector frente a la infección en atención primaria con una eficacia vacunal moderada/baja frente a las formas graves de gripe [29% (95%CI: -4; 51)]. Las estimaciones de eficacia vacunal antigripal sugieren una mejor protección de la vacuna antigripal 2017-18 en pacientes hospitalizados mayores de 64 años con infección grave confirmada de gripe frente a la infección leve de gripe en pacientes atendidos en consultas centinela de atención primaria. A pesar de la mayor discordancia entre el perfil inmunogenético del virus B circulante y el contenido en las vacunas trivalentes esta temporada, se ha constatado que la efectividad vacunal global de la presente temporada ha sido similar a las anteriores, como ha declarado la Comisión de Salud Pública del CISNS^{14,15}. En general todas las estimaciones de efectividad vacunal se situaron en el rango de las obtenidas a nivel europeo^{16,17}.

La OMS^{17,18} recomienda que los trabajadores de la salud y las personas con mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves por la infección de influenza se vacunen cada año antes de que comience la temporada. Los grupos prioritarios para la vacunación incluyen: mujeres embarazadas, individuos > 6 meses con ciertas enfermedades crónicas, personas mayores y niños de 6 a 59 meses, residentes de instituciones para personas mayores y discapacitadas y trabajadores de la salud.

En condiciones de una efectividad vacunal moderadas/bajas, el impacto de la vacunación antigripal en términos de salud pública es importante, ya que se puede prevenir un número considerable de complicaciones graves de la gripe y muertes en un segmento poblacional de alto riesgo como son los mayores de 64 años^{14,18}. La

implementación de programas de vacunación antigripal proporciona ahorros netos en la población general y en la población de 50-64 años es una intervención coste efectiva de 4.149€/QUALY. En este sentido se ha estimado un ahorro próximo a los 500 millones anuales evitados a SNS por la vacunación antigripal sólo para la población mayor de 65 años^{3,15}. El personal sanitario forma parte de los grupos de riesgo en los que la vacunación está indicada, pero las coberturas vacunales en nuestro país apenas alcanzan el 25%. La recomendación vacunal al personal sanitario se sustenta, en primer lugar, en un argumento de necesidad para lograr la autoprotección, y los beneficios que de ella se derivan, en un colectivo laboral que se encuentra muy expuesto a la transmisión del virus^{18,19}. Desde la perspectiva de la sociedad, vacunar a los trabajadores supone un ahorro de 35€ por trabajador vacunado^{3,19,20}.

En cuanto a los costes asociados, la gripe genera todos los años una importante carga en atención primaria, hospitalaria, tratamientos y absentismo laboral, que podrían suponer hasta 1.000 millones de euros anuales. El coste de una temporada con una incidencia media del 7,9% ascendía a 1.036,9 millones de euros, lo que suponía un 0,16% del producto interior bruto^{20,21,22}. Las partidas más importantes correspondían a costes hospitalarios (47,2%, 483 millones de euros con un coste de 42,4 millones de euros adicionales) y el absentismo laboral (35,8%, 371,2 millones de euros) seguidos de costes del tratamiento (11,5%) y costes para el paciente (2,3%).^{3,23,24,25,26}

En conclusión, podemos decir que la gripe es una enfermedad infecciosa aguda de las vías respiratorias. Entre sus características más importantes está su elevada capacidad de transmisión de una persona a otra. Se presenta generalmente en meses fríos y de una forma epidémica (predominantemente en los meses de noviembre a marzo). La gripe es un importante problema de salud, tanto por la mortalidad que puede provocar directa o indirectamente, como por las complicaciones que puede ocasionar y los costes económicos y sociales que origina. Los virus influenza tienen una elevada capacidad de sufrir variaciones en sus antígenos de superficie que implican la aparición de nuevos virus gripales, frente a los que el ser humano no tiene protección. Actualmente existen vacunas antigripales con una alta efectividad y seguridad para controlar la gripe, pero debido a esta alta capacidad de los virus gripales de variar año tras año la vacuna debe actualizarse cada nueva temporada y administrarse anualmente para conseguir el mínimo número de casos infectados y de complicaciones

HIPÓTESIS

- Los pacientes con comorbilidades mayores y con determinados factores de riesgo para adquisición de infección respiratoria por virus influenza presentan un mayor riesgo de complicaciones médicas, ingreso hospitalario y mortalidad.

OBJETIVO PRINCIPAL

- Conocer las características clínicas de los pacientes diagnosticados de infección por virus influenza (A, B o coinfección por ambos) durante la epidemia de 2017-2018 en la provincia de Jaén (Distrito Jaén, Jaén-Jaén Sur).

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer el grado de cumplimiento vacunal en los pacientes con diagnóstico de infección por virus influenza.
- Conocer la forma de acceso de los pacientes al Servicio de Urgencias y Emergencias.
- Conocer el tiempo de consulta desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de infección por virus influenza (A, B o coinfección por ambos).
- Conocer la resolución del cuadro clínico: alta domiciliaria o ingreso hospitalario en Observación, planta hospitalaria o Unidad de Cuidados Intensivos.
- Valorar si los pacientes con sospecha de sepsis o shock séptico presentan mayor puntuación en la escala Q-SOFA (Quick Sepsis related Organ Failure Assessment) y su posterior ingreso en UCI, así como el tratamiento administrado.
- Conocer la tasa de mortalidad atribuible a la infección por virus influenza (A, B o coinfección por ambos) y sus complicaciones en la provincia de Jaén (Distrito Jaén, Jaén-Jaén Sur).
- Valorar el tratamiento utilizado en los pacientes con test positivo para virus influenza (A, B o coinfección por ambos).

METODOLOGÍA

1. DISEÑO DE ESTUDIO:

Se trata de realizar un estudio de cohortes observacional, analítico, longitudinal retrospectivo sobre una población de pacientes entre 18 y 99 años de la provincia

de Jaén (Distrito Jaén, Jaén-Jaén Sur que atiende a una población total aproximadamente de 643.484 personas), diagnosticados de infección por virus influenza (A, B o coinfección por ambos) durante la epidemia de 2017-2018 para conocer sus características clínicas y la evolución de estos con respecto a la patología diagnosticada (factores de riesgo, factores pronósticos, criterios de sepsis, mortalidad, vacunación).

Con este estudio se valora los aspectos clínicos de los pacientes diagnosticados de infección por virus influenza (A, B o coinfección por ambos), factores de riesgo asociados, patologías previas, si los pacientes siguen el programa de vacunación antigripal...A partir de los resultados que se obtengan se podrían tomar diferentes medidas para mejorar la actividad asistencial en Atención Primaria en materia de prevención y el diagnóstico precoz de las complicaciones para evitar ingresos hospitalarios o factores que pueden influenciar en la morbimortalidad de los pacientes.

2. **TAMAÑO MUESTRAL:**

Se ha incluido a todos los pacientes de forma consecutiva que hayan dado positivo en el test de detección rápida para infección por virus influenza (A, B o coinfección por ambos) con una cifra total de 482 casos.

3. **CRITERIOS INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:**

a. Criterios de inclusión:

- Pacientes de entre 18 y 99 años que han dado positivo en el test de detección rápida para infección por virus influenza (A, B o coinfección por ambos) durante el periodo de epidemia 2017-2018 (semana 40/2017 a semana 20/2018).

b. Criterios de exclusión:

- Pacientes con test de detección rápida para infección por virus influenza (A, B o coinfección por ambos) dudoso.
- Pacientes cuyo test no haya sido recogido en el servicio de Urgencias.

4. **VARIABLES:**

a. Dependientes:

- i. Test de detección rápida para infección por virus influenza A positivo.
- ii. Test de detección rápida para infección por virus influenza B positivo.

b. Independientes:

VARIABLE		TIPO
EDAD		Cuantitativa Discreta (años)
SEXO		Cualitativa nominal (hombre/mujer)
TABAQUISMO	Fumador No fumador Exfumador	Cualitativa Nominal
MOTIVO DE CONSULTA A URGENCIAS		Cuantitativa Nominal
PATOLOGÍA PREVIA	Respiratoria Cardíaca Renal Endocrina Oncológica	Cualitativa Nominal
VACUNACIÓN ANTIGRI PAL		Cualitativa Dicotómica (si/no)
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	Analítica sanguínea Gasometría arterial Radiografía tórax	Cualitativa Nominal (si/no)
RESULTADOS ANALÍTICOS	Leucocitos. Anemia.	Cualitativa Nominal (si/no)
	Procalcitonina PaO2 Proteína C Reactiva Ácido láctico Creatinina	Cuantitativa Discreta (número)

DESTINO DE LOS PACIENTES	Alta a domicilio Hospital de Día Ingreso en planta UCI	Cualitativa Nominal (sí/no)
CRITERIOS DE Q-SOFA	Tensión arterial < 100 mmHg Frecuencia respiratoria > 22 resp/min Nivel de consciencia < 13 puntos Glasgow	Cuantitativa Discreta (número)
MORTALIDAD		Cualitativa Dicotómica (sí/no)
TIEMPO DE CONSULTA DESDE INICIO DE LOS SÍNTOMAS		Cuantitativa Discreta (días)
RECURSO PARA ACUDIR A URGENCIAS	Por su propio pie Derivado por MAP DCCU* UVI móvil	Cualitativa Nominal
TERAPIA INSTAURADA EN LAS PRIMERAS 24-48H	Oxigenoterapia Antiviral Antibióterapia Fluidoterapia VMNI VMI	Cualitativa Nominal
TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN		Cuantitativa Discreta (días)

*DCCU: Dispositivos de Cuidados Críticos y Urgencias de Atención Primaria de Andalucía

5. **RECOGIDA DE DATOS**

La recogida de datos se ha realizado visualizando los resultados del test de detección rápida de la infección por virus influenza (A, B o coinfección por ambos) gracias a la relación de pacientes proporcionada a través del servicio de Microbiología del Complejo Hospitalario de Jaén y visualizando las historias clínicas a través de la Red Diraya del Distrito Sanitario de Salud en la zona básica de Jaén-Jaén Sur.

La Red Diraya es el sistema que se utiliza en el Sistema Sanitario Público de Andalucía como soporte de la historia clínica electrónica. Integra toda la

información de salud de cada una de las personas atendidas en los centros sanitarios para que esté disponible en el lugar y momento en que sea necesario para atenderlos a nivel de toda la comunidad autónoma, además de ser útil para la gestión del sistema sanitario.

Para analizar las variables, se ha realizado una hoja de recogida de datos donde algunas respuestas han tenido por contestación SI/NO y otras de tipo numérico. Se ha efectuado mediante visualización de la Historia Única de Salud de dichos pacientes.

Se garantiza el anonimato de los pacientes de los cuales se ha visualizado su historia clínica evitando referencias a cualquier dato personal [nombre, DNI, Número Único de Historia de Salud de Andalucía (NUHSA)...]

6. ANÁLISIS DE DATOS

Se ha utilizado el programa estadístico SPSS versión 18.0. Se ha comprobado la normalidad de los datos mediante el Test de Shapiro-Wilk. Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables. Para variables cualitativas como: sexo, tabaquismo, patología previa, vacunación antigripal, pruebas complementarias, evolución de los pacientes... se ha obtenido su distribución de frecuencias (número de casos y porcentaje). Para las variables cuantitativas como: edad, número de cigarrillos, resultados analíticos, tiempo de consulta, tiempo de resolución del cuadro... se han obtenido mínimo, máximo, media, mediana y desviación típica. Se ha realizado un análisis bivalente: en el caso de variables cualitativas se analizó mediante la prueba de la X^2 (o el test de Fisher). Para comparar medias, se utilizó la prueba T de Student (o la U de Mann Whitney si no hay distribución normal) o Análisis de la Varianza (ANOVA) para más de grupos de comparación o la prueba de Kruskal Wallis cuando no sigue una distribución normal.

7. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Sesgo de información, por no registro en la historia digital.
- Sesgo de medición, por un error en la recolección de datos y en el proceso de medición de estos.

- Sesgo de selección en el momento de reclutar a los participantes del estudio, por ejemplo, por solicitar el test de detección rápida de virus influenza durante un ingreso hospitalario en el contexto de cualquier otra patología.
- Sesgo de confusión, porque alguna de las características que influyen sobre los resultados se distribuyan de forma desigual entre los grupos comparados.
- Sesgo de clasificación de los individuos a estudio.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se ha llevado a cabo según la Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigaciones Biomédicas, así como siguiendo los preceptos incluidos en el informe Belmont y la Declaración de Helsinki (actualizada en la Asamblea de Seúl en 2008) para la investigación biomédica. También se ha tenido en consideración la Ley de Autonomía del paciente 41/2002.

Tanto el diseño como el desarrollo del trabajo se ajustaron a las normas de buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95, revisión de julio de 2002 de la “European Medicines Agency”-EMeA).

El tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos que participan en el estudio se ajustó a lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, 15/1999 de 13 de diciembre, informando al paciente de sus derechos ARCO (Acceso, Rectificación, Corrección y Oposición). Se aseguró el anonimato de los sujetos y confidencialidad de los datos, los cuales no estarán accesibles a personas ajenas al estudio, para ello se han disociado las muestras de los datos personales sensibles para su adecuada protección durante el análisis de los casos.

Este proyecto ha sido sometido al dictamen del Comité de Ética de la Investigación de la Provincia de Jaén previamente a su inicio, el cual ha autorizado el acceso a la historia clínica de los pacientes (ver anexo 1).

RESULTADOS

Los datos analizados han sido todos los resultados positivos del test de detección rápida de la infección por virus influenza (A, B o coinfección por ambos) gracias a la relación de pacientes proporcionada a través del servicio de Microbiología del Complejo Hospitalario de Jaén. La muestra analizada ha sido recogida desde diciembre 2017 hasta

marzo 2018 coincidiendo con la duración de la epidemia de gripe según el Sistema de Vigilancia de Gripe en España.

Durante el periodo de estudio se han diagnosticado 482 casos de los cuales 345 fueron incluidos en el análisis posterior y 137 casos se excluyeron según los criterios de exclusión (aproximadamente el 70% de los pacientes excluidos son menores de edad).

La media de edad de la muestra fue de 65,75 años siendo la edad mínima de 18 y máxima de 95, con un recorrido intercuartílico de 52,5 a 82 años. De la muestra analizada 151 (43,8%) pacientes son de sexo masculino frente a 194 (56,2%) de sexo femenino (Tabla 1).

El tiempo medio de evolución de la sintomatología hasta consultar al Servicio de Urgencias fue de 4,89 días, con un mínimo de 1 día hasta un máximo de 60 días y P_{25} 2 días – P_{75} 7 días (Tabla 2).

El test de detección rápida de la infección por virus influenza dio positivo para infección por influenza A en 206 pacientes (59,7%), B en 136 (39,4%) y 3 pacientes (0,9%) sufrieron coinfección por ambos.

Se solicitó una radiografía de tórax a 338 pacientes (98%), una gasometría arterial a 197 (57,1%) y una analítica sanguínea con hemograma, bioquímica y coagulación a 342 pacientes (99,4%). En esta presentaban leucocitosis (leucocitos $>11,7 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) 95 pacientes (27,5%), leucopenia (leucocitos $< 3,90 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) 23 pacientes (6,7%), anemia ($\text{Hb} < 12 \text{g/dl}$) 69 pacientes (20%); la mediana de cifras de creatinina en pacientes sin diagnóstico de enfermedad renal crónica fue de 0,87 mg/dL (P_{25} – P_{75} 0,70-1,12) y en aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica de 1,55 mg/dL (P_{25} – P_{75} 1-3,22), no se solicitó la creatinina en 4 casos (1,2%) y la mediana de la proteína C reactiva (PCR) fue de 45,95 mg/L (P_{25} – P_{75} 17,82-108,52), no se solicitó en 13 casos (3,8%). En la gasometría, la mediana de la presión parcial de oxígeno (PaO_2) fue de 61,3 mmHg (P_{25} – P_{75} 52,6-75,2) y la mediana del ácido láctico 12,5 mmol/L (P_{25} – P_{75} 8,9-17) aunque esta cifra parece excesivamente alta por lo que puede ser indicativa de una gran afectación orgánica con hipoperfusión tisular propia de shock séptico evolucionado o, más probablemente, pueden estar alteradas por excesivo tiempo hasta el procesamiento de las gasometrías, lo que incrementa la cifra de lactato. Los valores de corte se han obtenido según la referencia del laboratorio de análisis clínico del Hospital Universitario de Jaén.

A su llegada a Urgencias la mediana de las constantes fue:

- Tensión arterial sistólica (TAS) 134 mmHg (P₂₅-P₇₅ 118-148 mmHg) con un mínimo de 60 y un máximo de 222 mmHg. Tensión arterial diastólica (TAD) 70 mmHg (P₂₅-P₇₅ 60-79 mmHg) con un mínimo de 40 y un máximo de 120 mmHg. No se recogió esta constante en 118 pacientes (34,8%)
- Saturación de oxígeno (SatO₂) 92% (P₂₅-P₇₅ 87-95%) con un mínimo de 70% y un máximo de 100%. No se recogió esta constante en 14 pacientes (4,1%)
- Temperatura (T°) 37,1°C (P₂₅-P₇₅ 36,2-38) con un mínimo de 34,5°C y un máximo de 40,2°C. No se recogió esta constante en 34 pacientes (9,9%)
- El nivel de consciencia fue medido a través de la escala de coma de Glasgow con una mediana de 15 puntos (P₂₅-P₇₅ 15 puntos) con un mínimo de 5 puntos, reflejo de gravedad y necesidad e intubación orotraqueal, y un máximo de 15 puntos estando el paciente consciente y orientado en las 3 esferas.

De la muestra estudiada 99 pacientes (28,7%) fueron dados de alta a domicilio, 233 pacientes fueron hospitalizados (67,5%) y 13 pacientes fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (3,8%). La estancia media hospitalaria fue de 8,99 días (P₂₅-P₇₅ 5-11 días) con un mínimo de 1 día y un máximo de 42 días y la estancia media de los pacientes ingresados en UCI y posteriormente en planta fue de 22,92 días (P₂₅-P₇₅ 4-26 días) con un mínimo de 1 día y un máximo de 151 días. Se analizó la relación entre el tiempo que se tardó en consultar por la patología y el tiempo de hospitalización posterior en aquellos que lo requirieron y se ha observado que no existe relación significativa entre ambos ($p=0,602$).

Para la detección de pacientes con elevado riesgo de sepsis de origen respiratorio causada por el virus influenza (A, B o coinfección por ambos) a su llegada a Urgencias hospitalarias (fuera de la UCI) se estimó a través de una escala Q-SOFA que atiende a tres variables (frecuencia respiratoria mayor de 22 respiraciones por minuto, escala Glasgow menor o igual a 13 puntos y Tensión arterial sistólica menor de 100 mmHg) dando a cada variable 1 punto. De nuestra muestra 126 pacientes presentaron 0 puntos en la escala Q-SOFA (56,5%), 78 pacientes obtuvieron 1 punto (35%), 13 pacientes 2 puntos (5,8%) y 6 pacientes alcanzaron 3 puntos (2,7%). En 122 pacientes (35,4% del total de la muestra) no se pudo calcular el Q-SOFA por ausencia de alguna de las variables que la conforman. De los pacientes que presentaron Q-SOFA de 2 puntos 1 paciente (7,7%) fue dado de alta a domicilio, 10 pacientes (76,9%) fueron ingresados en planta y 2 pacientes (15,4%) fueron trasladados a UCI. Por otro lado, aquellos pacientes que presentaron un

Q-SOFA de 3 puntos, 2 (33,3%) fueron ingresados en UCI y 4 pacientes (66,7%) obtuvieron como destino planta hospitalaria.

En cuanto a la tasa de mortalidad atribuible al virus influenza (A, B o coinfección por ambos) o sus complicaciones en dicho estudio, se ha comprobado que la mortalidad atribuible al virus influenza A y B ha sido igual para ambos, de un 47,8% (N=11 de 23 casos de exitus) y por coinfección 4,3% (N=1 de 23 casos de exitus). En los pacientes que recibieron ingreso hospitalario la tasa de mortalidad atribuible al virus influenza fue de 7,7% (N=18 de 233 casos), siendo el 44,4% varones (8 pacientes) y el 55,6% mujeres (10 pacientes) con una mediana de edad de 83,5 años. El 50% (N=9 de 18 defunciones) fueron atribuibles a virus influenza tipo A, el 44,4% (N=8 de 18 defunciones) por influenza tipo B y el 5,6% (N=1 de 18 defunciones) por coinfección por ambos. En aquellos pacientes ingresados en UCI se ha comprobado que la mortalidad atribuible al virus influenza o sus complicaciones ha sido de 38,5% (N=5 de 13 casos), el 40% (2 casos) por virus influenza tipo A (hombre y mujer) y el 60% (3 casos, 1 varón y 2 mujeres) por tipo B, con una mediana de edad en torno a 67 años siendo el 40% varones (2 pacientes) y el 60% mujeres (3 pacientes). De los pacientes que obtuvieron en el Q-SOFA 2 puntos sólo 1 falleció (7,7%) y de los que obtuvieron 3 puntos fallecieron por sepsis/shock séptico 4 pacientes (66,7%). Se ha estudiado la relación existente entre la mortalidad y la infección por virus influenza (A, B o coinfección por ambos) y se ha observado que no existe significación clínica entre ambas ($p=0,108$). Tampoco se ha observado significación clínica entre la puntuación Q-SOFA y el tiempo de hospitalización ($p=0,566$).

De las patologías estudiadas no presentaban ningún antecedente 110 pacientes (31,9%), 129 personas (37,4%) presentaban 1 patología, 65 personas (18,8%) padecían 2 patologías importantes, 33 personas (9,6%) tenían como antecedentes personales de interés 3 patologías y 8 personas (2,3%) padecían 4 de las patologías mencionadas anteriormente. En total al menos presentaba un factor de riesgo de infección por virus influenza el 68,1% (235 pacientes) de la población estudiada. Se ha analizado la relación existente entre el total de patologías y la probabilidad de exitus por infección por virus influenza y se ha observado que no existen diferencias significativas entre ambas ($p=0,317$). Se ha valorado también la significación estadística entre el número de patologías y la probabilidad de ingreso hospitalario obteniéndose significación clínica entre ellos, a mayor número de patologías, mayor probabilidad de ingreso hospitalario ($p=0,000$).

Los pacientes que recibieron ingreso hospitalario en planta (233 personas) no padecían ninguna patología 48 pacientes (20,6%), 1 patología de interés 91 pacientes (39,1%), 2 patologías significativas 60 pacientes (25,8%), 3 patologías importantes 26 pacientes (11,2%) y 4 patologías 8 personas (3,4%). Las más destacadas han sido las enfermedades de origen respiratorio en 86 personas (EPOC en 17,6%, Asma en 10,7% y TEP en 2,1%), endocrinológicas en 85 pacientes (31,8% Diabetes Mellitus), cardíaca en 77 pacientes (FA/Flutter en 19,7%, cardiopatía isquémica en 7,3% y valvulopatías en 5,2%) y oncológica en 41 pacientes (hematológico 4,3%, mama 3% y digestivo y urológico 2,6%). La mediana de edad de los pacientes ingresados en planta fue de 76 años (P_{25} - P_{75} 62-83 años) con un mínimo de 18 años y un máximo de 95 años, 130 pacientes eran de sexo femenino (55,8%) y 103 pacientes eran de sexo masculino (44,2%). Presentaron test positivo para virus influenza A 144 pacientes (61,8%), virus influenza B 86 pacientes (36,9%) y coinfección por ambas 3 pacientes (1,3%). El tratamiento recibido en las primeras 24 horas ha sido Osetalmivir (antiviral) en 212 pacientes (91%), antibioterapia empírica en 216 personas (92,7%) y oxigenoterapia en 192 pacientes (82,4%). Se ha analizado la asociación entre la administración de antiviral en las primeras 24h, antibioterapia precoz y el tiempo de hospitalización sin evidenciarse significación clínica entre la administración de Osetalmivir ($p=0,272$) pero sí se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre la administración de antibioterapia y el tiempo de hospitalización ($p=0,024$).

De los pacientes ingresados en UCI (13 pacientes), 5 de ellos no presentaban ninguna patología de interés (38,5%), 6 presentaban 1 patología (46,2%) y 2 pacientes padecían de 3 patologías (15,4%), entre todas las patologías destacan la diabetes mellitus (38,5%), EPOC (23,1%) y taquiarritmias (15,4%). La mediana de edad de los pacientes ingresados en UCI fue de 53 años (P_{25} - P_{75} 46-69,50 años) con un mínimo de 35 años y un máximo de 74 años, 8 pacientes eran de sexo femenino (61,5%) y 5 pacientes eran de sexo masculino (38,5%). Presentaron test positivo para virus influenza A 7 pacientes (53,8%) y virus influenza B 6 pacientes (46,2%). El tratamiento instaurado en las primeras 24 horas fue Osetalmivir en 11 pacientes (84,6%), antibioterapia empírica en 12 personas (92,3%), VMNI en 6 pacientes (46,2%) y VMI en 9 pacientes (69,2%). Se ha analizado la asociación entre la administración de antiviral en las primeras 24h en pacientes ingresados en UCI, antibioterapia precoz y el tiempo de hospitalización sin evidenciarse significación clínica entre todos ellos (ATB $p=0,140$ y antiviral $p=0,198$).

La cobertura vacunal en los pacientes diagnosticados de infección por virus influenza (A, B o coinfección por ambos) ha sido de un 40,9% frente a la no vacunación en el 59,1%. De los casos hospitalizados 118 pacientes no habían recibido vacunación antigripal (50,6%) frente a 115 pacientes (49,4%) que sí la habían recibido y de las muertes ocurridas en pacientes hospitalizados (N=18 de 233) 11 pacientes estaban vacunados (61,1%) frente a 7 pacientes que no lo estaban (38,9%). En cuanto a los pacientes que ingresaron en UCI 2 pacientes (15,4%) habían recibido previamente la vacunación antigripal frente a 11 pacientes (84,6%) que no habían sido vacunados y de las muertes ocurridas (N=5 de 13 pacientes) 1 paciente estaba previamente vacunado (20%) y el resto (80%) no habían recibido la vacunación antigripal.

Los motivos de consulta más frecuentes se resumen en la Tabla 3.

Tabla 1. Frecuencias de las características relacionadas con los pacientes

Variable	n (%)		
Sexo	Hombre	151 (43,8%)	
	Mujer	194 (56,2%)	
Gripe	A	206 (59,7%)	
	B	136 (39,4%)	
	Ambos	3 (0,9%)	
Tabaquismo	Fumador	71 (20,6%)	
	No fumador	129 (37,4%)	
	Exfumador	36 (10,4%)	
	Datos no recogidos en la historia clínica	109 (31,6%)	
Patología previa	Respiratoria	Sí	101 (29,3%)
		No	244 (70,7%)
	Cardíaca	Sí	87 (25,2%)
		No	258 (74,8%)
	Renal	Sí	40 (11,6%)
		No	305 (88,4%)
	Endocrina	Sí	111 (32,2%)
		No	234 (67,8%)
	Oncológica	Sí	51 (14,8%)
		No	294 (85,2%)
	Nº Patologías totales por persona	0	110 (39,1%)
		1	126 (37,4%)
2		65 (18,8%)	
3		33 (9,6%)	
4		8 (2,3%)	
Vacunación antigripal	Sí	141 (40,9%)	
	No	204 (59,1%)	

Pruebas complementarias	Analítica	Sí	342 (99,4%)	
		No	2 (0,6%)	
	Radiografía tórax	Sí	338 (98%)	
		No	7 (2%)	
	Gasometría arterial	Sí	197 (57,1%)	
		No	148 (42,9%)	
Resultados pruebas complementarias	Leucocitos	Normal	225 (65,2%)	
		Leucocitosis	95 (27,5%)	
		Inmunodepresión	23 (6,7%)	
	Anemia	Sí	69 (20%)	
		No	274 (79,9%)	
	Destino de los pacientes	Domicilio		99 (28,7%)
Planta			233 (67,5%)	
UCI			13 (3,8%)	
Hospital de día		Sí	81 (23,5%)	
		No	264 (76,5%)	
Mortalidad	Sí	23 (6,7%)		
	No	322 (93,3%)		
Recurso para acudir a Urgencias	Entrada por su propio pie		191 (54,4%)	
	Derivación por médico primaria		97 (21,8%)	
	DCCU		50 (14,5%)	
	UVI móvil		7 (2%)	
Terapia instaurada en las primeras 24h	Oxigenoterapia	Sí	204 (59,1%)	
		No	141 (40,9%)	
	Antiviral	Sí	240 (69,6%)	
		No	105 (30,4%)	
	Antibiótico	Sí	261 (75,7%)	
		No	84 (24,3%)	
	VMNI	Sí	16 (4,6%)	
		No	329 (95,4%)	
	VMI	Sí	10 (2,9%)	
		No	335 (97,1%)	
	Q-SOFA	0 puntos		126 (36,5%)
		1 punto		78 (22,6%)
2 puntos			13 (3,8%)	
3 puntos			6 (1,7%)	
No se ha podido calcular			122 (35,4%)	

Tabla 2. Frecuencias de las características relacionadas con los pacientes

	N		Media	Mediana	Moda	Desv. típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
	Válidos	Perdidos							25	50	75
Edad	345	0	65,75	69,00	77	18,07	18	95	52,50	69,00	82,00
Procalcitonina	58	287	7,12	,1750	,09	33,27	,00	204,72	,09	,17	,54
PO2	195	150	68,17	61,30	46,00(a)	27,75	24,00	253,00	52,60	61,30	75,20
PCR	332	13	83,62	45,95	48,00	99,83	,30	523,20	17,82	45,95	108,52
Ácido Láctico	193	152	14,92	12,50	8,00	9,10	,80	53,60	8,90	12,50	17,00
Creatinina	341	4	1,16	,90	,70	,91	,37	8,35	,71	,90	1,21
TAS	227	118	133,82	134,00	140	25,73	60	222	118,00	134,00	148,00
TAD	227	118	70,71	70,00	60(a)	12,69	40	120	60,00	70,00	79,00
SatO2	331	14	90,70	92,00	95	6,32	60	100	87,00	92,00	95,00
T°	311	34	37,12	37,100	36,0	1,07	34,5	40,2	36,20	37,10	38,00
Glasgow	345	0	14,65	15,00	15	1,21	5	15	15,00	15,00	15,00
Días consultar	320	25	4,89	3,00	1	5,29	1	60	2,00	3,00	7,00
Días hospital	246	99	9,73	7,00	6	10,97	1	151	5,00	7,00	11,00
N° patol. total	345	0	1,13	1,00	1	1,041	0	4	,00	1,00	2,00

a Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores

Tabla 3. Frecuencias de los motivos de consulta más habituales en Urgencias

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Disnea	96	27,8	27,8	27,8
	Fiebre	43	12,5	12,5	40,3
	Síndrome catarral	36	10,4	10,4	50,7
	Infección respiratoria	33	9,6	9,6	60,3
	Malestar general	32	9,3	9,3	69,6
	Alteraciones neurológicas	22	6,4	6,4	75,9
	Sospecha de gripe	20	5,8	5,8	81,7
	Disnea y fiebre	17	4,9	4,9	86,7
	Insuficiencia Respiratoria	14	4,1	4,1	90,7
	Tos	10	2,9	2,9	93,6
	Dolor costal	8	2,3	2,3	95,9
	Vómitos	4	1,2	1,2	97,1
	Hemoptisis	3	,9	,9	98,0
	Cefalea	3	,9	,9	98,8
	Alteraciones de la coagulación	2	,6	,6	99,4
	Arritmias	2	,6	,6	100,0
	Total	345	100,0	100,0	

Se ha estudiado la relación existente entre el consumo habitual de tabaco y la infección por virus influenza (A, B o coinfección por ambos) dando como resultado la no relación estadísticamente significativa entre ambos ($p=0,209$). Tampoco existe relación estadísticamente significativa entre el consumo de tabaco y la mayor duración del ingreso hospitalario ($p=0,311$) pero sí que se ha observado significación clínica entre el tabaquismo y el aumento del número de patologías importantes (endocrinas, respiratorias, cardíacas u oncológicas) ($p=0,000$).

DISCUSIÓN

En España, durante la temporada de gripe 2017-2018, la tasa global de incidencia acumulada de gripe fue de 2313 por cada 100.000 habitantes. En Andalucía durante este periodo se han registrado 2107 casos de los cuales, en la distribución por sexo, un 44,5% (937) son hombres y un 55,5% (1170) son mujeres. En la provincia de Jaén se han registrado un total de 482 casos donde 151 (43,8%) pacientes son de sexo masculino frente a 194 (56,2%) de sexo femenino siendo similar a la tasa registrada en Andalucía. La mediana de edad de la muestra fue de 69 años similar a la mediana de edad del territorio nacional que fue de 73 años.

De las detecciones centinelas notificadas en España desde el inicio de la temporada 2017-18, el 59% son tipo B y el 41% tipo A. En la población andaluza se han obtenido un 55,9% de detecciones el virus gripal correspondiendo el 54,1% virus B, 26,3% virus AH3, 19,5% virus A (H1N1)pdm09 y el 0,2% virus C. En cuanto a los resultados de este estudio se ha obtenido un test de detección rápida de la infección por virus influenza positivo para infección por virus A en 206 pacientes (59,7%), B en 136 (39,4%) y 3 pacientes (0,9%) sufrieron coinfección por ambos, este dato coincide con la tendencia actual a incrementarse los casos de gripe A. En la provincia de Jaén se han observado mayor número de casos de virus influenza A positivo que B con relación al resto de la provincia andaluza y española en general donde ha predominado el serotipo B frente al virus A. Esto puede deberse a que o bien no se han notificado muchos casos de infección por virus influenza y se han perdido estos datos o la provincia de Jaén ha albergado mayor número de casos de gripe A que B como indica el estudio realizado.

La media de días desde aparición de síntomas hasta tratamiento o ingreso fue de 7 días en el resto del territorio español mientras que la que la población jiennense en general consulta a los servicios de urgencias ante la aparición de síntomas gripales un tiempo medio de 4,89 días.

De los 233 pacientes hospitalizados (67,5%), casi el 40% presentaban al menos una patología de interés (respiratoria, cardíaca, endocrino, renal, oncológica...), la mediana de edad fue de 76 años, el 55,8% eran de sexo femenino y 44,2% eran de sexo masculino, estas cifras se asemejan a las obtenidas para el resto de la comunidad andaluza donde el 52,4% eran hombres y el 47,6% mujeres con una edad de más de 64 años, sin embargo, mientras en Andalucía el 80,3% presentaba algún factor de riesgo en la provincia de Jaén se ha evidenciado que la mitad de la población ingresada presentaba

algún factor de riesgo para contraer la infección por virus influenza. De los casos hospitalizados 50,6% no habían recibido vacunación antigripal frente a 49,4% que sí la habían recibido, cifras similares a las encontradas en la población española donde un 49% no estaban vacunados previamente.

En nuestro estudio 13 pacientes fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (3,8%) con una estancia media de 22,92 días y al menos el 37,4% de los pacientes presentaban 1 patología de interés. Si extrapolamos a los datos que hemos obtenido de la población andaluza y española podemos observar que, durante la temporada de gripe 2017-2018, hemos obtenido menor tasa de ingresos en UCI que en el resto del territorio autonómico (23%) y nacional, ha predominado el sexo femenino (61,5%) frente al masculino (38,5%) y hemos obtenido una media de edad algo inferior a la del territorio español (aproximadamente 64 años la media nacional y en nuestro estudio se encuentra en torno a los 53 años). La media de días de estancia en UCI en aquellos pacientes que lo requirieron fue de 5-6 días en el resto de España mientras que en la provincia de Jaén se ha visto que la estancia media en UCI triplica su duración. Dado que en 122 pacientes no se pudo calcular el Q-SOFA por ausencia de alguna de las variables que la conforman y dado que, de los 13 ingresos en UCI, sólo se ha calculado el Q-SOFA en 4 (2 pacientes con 2 puntos y 2 pacientes con 3 puntos), podemos sospechar que la baja correlación de q-SOFA con la necesidad de ingreso en UCI, pueden infraestimar la gravedad de estos pacientes.

El tratamiento instaurado en las primeras 24 horas en pacientes con ingreso en UCI fue Osetalmivir, antibioterapia empírica, VMNI y/o VMI que evidencia que en la provincia de Jaén se siguen las directrices marcadas por parte de la SEMICYUC en el año 2012 y que, tras la realización de un test diagnóstico lo antes posible a todos los pacientes con fiebre y sospecha de cuadro gripal, se recomendaba administrar oseltamivir de manera precoz (<48horas desde el inicio de la sintomatología) así como cobertura antibiótica empírica ante la sospecha de coinfección bacteriana.

En cuanto a la tasa de mortalidad por el virus influenza (A, B o coinfección por ambos) o sus complicaciones en dicho estudio, se ha comprobado que la mortalidad por virus influenza A y B en todos los pacientes que acudieron a Urgencias por este motivo ha sido igual para ambos con 11 de 23 casos de exitus, similar para la tasa de mortalidad española por virus A (39%) pero por debajo de la misma en cuanto a mortalidad por virus B (61%). En aquellos pacientes ingresados en UCI se ha comprobado que la mortalidad ha sido de 38,5% frente al 12,2% de exitus en UCI en el ámbito nacional, el 40% por

virus influenza tipo A y el 60% por tipo B. La letalidad de los episodios de hospitalización general en España fue de 4,1% similar a la de nuestro estudio que se sitúa en torno al 7,7%, los pacientes presentaron una mediana de 83,5 años datos similares a la media nacional donde la mediana de edad fue de 82 años, aunque la tasa de mortalidad de los varones fue mayor frente a la de las mujeres mientras que en nuestro estudio se invierte, siendo mayor las muertes en mujeres hospitalizadas frente a varones.

En total al menos presentaba un factor de riesgo de infección por virus influenza el 68,1% de la población estudiada, por debajo del 89% estimado de los pacientes a nivel nacional que presentaron algún factor de riesgo para contraer la infección. Los factores de riesgo más prevalentes durante la temporada 2017-18 en España han sido la enfermedad cardiovascular crónica (43%), enfermedad pulmonar crónica (33%) y la diabetes (27%) mientras que, en nuestro estudio hemos encontrado que la diabetes ha sido el factor de riesgo más importante (32,2%) seguido de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (29,3%), enfermedad cardiovascular crónica (25,2%), patología oncológica (14,8%) y enfermedad renal crónica (11,6%).

En España el 53% de los pacientes no habían recibido la vacunación antigripal esta temporada frente al 47% que sí estaban vacunados. El porcentaje de casos vacunados en Andalucía ha sido de un 7,7%, siendo este porcentaje de 37,6% en mayores de 64 años. En este estudio se ha observado una cobertura vacunal en los pacientes diagnosticados de infección por virus influenza (A, B o coinfección por ambos) de un 40,9% frente a la no vacunación en el 59,1%, mayor que en las estimaciones de la población andaluza en general pero similar a la tasa de vacunación en el territorio nacional.

Los informes en cuanto a eficacia de vacunación nos hablan de una eficacia moderada frente a la infección por virus influenza A y B que se puede corroborar en este estudio puesto que, de los fallecimientos ocurridos entre los casos graves hospitalizados, aproximadamente el 60% de los pacientes habían recibido previamente la vacunación antigripal por lo que podemos hablar de una eficacia moderada/baja tal y como se estima en los informes el Centro Nacional de Epidemiología.

CONCLUSIONES

- Las características clínicas de los pacientes diagnosticados de infección por virus influenza (A, B o coinfección por ambos) son predominantemente paciente mujer, mayor de 65 años (edad media de 65,75 años), con al menos una patología de interés (endocrina predominantemente seguida de patologías respiratoria, cardíacas, oncológicas y renales), no fumadora, que ha acudido por sus propios medios al servicio de urgencias y con una escala Q-SOFA de 0 puntos.
- La infección por virus influenza más frecuente ha sido tipo A (H1N1) en nuestro ámbito de actuación.
- La cobertura vacunal en los pacientes diagnosticados de infección por virus influenza (A, B o coinfección por ambos) ha sido de un 40,9% frente a la no vacunación en el 59,1%.
- La forma de acceso de los pacientes al servicio de urgencias hospitalarias ha sido predominantemente por sus propios medios, seguido de aquellos que previamente visitaron a su médico de atención primaria que los derivó posteriormente al servicio de urgencias hospitalarias, tras estos se encuentran los pacientes que fueron trasladados por los Dispositivos de Cuidados Críticos y Urgencias de Atención Primaria (DCCU) y en último lugar aquellos pacientes trasladados por el equipo de UVI Móvil 061.
- El tiempo de consulta medio que los pacientes tardaron en consultar desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de infección por virus influenza (A, B o coinfección por ambos) fue de 4,89 días
- De la muestra estudiada un gran porcentaje de pacientes fueron hospitalizados, un porcentaje menor fueron dados de alta a domicilio y un porcentaje mínimo de pacientes fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La estancia media hospitalaria fue de 8,99 días y la estancia media de los pacientes ingresados en UCI y posteriormente en planta fue de 22,92 días.
- Para la detección de pacientes con elevado riesgo de sepsis de origen respiratorio causada por el virus influenza (A, B o coinfección por ambos) a su llegada a Urgencias hospitalarias (fuera de la UCI) se estimó a través de la escala Q-SOFA. De nuestra muestra la gran mayoría de pacientes presentaron 0 puntos en la escala Q-SOFA, seguidos de un porcentaje algo menor de pacientes que obtuvieron 1 punto y un porcentaje bastante más pequeño de pacientes obtuvieron entre 2 y 3

puntos en la escala. Casi un 36% de los pacientes no se pudo calcular el Q-SOFA por ausencia de alguna de las variables que la conforman.

- El tratamiento administrado en las primeras 24 horas de su llegada al servicio de urgencias hospitalarias fue antibioterapia a 3 de cada 4 pacientes seguido de antiviral (Oseltamivir), oxigenoterapia y en menor medida ventilación mecánica no invasiva. En cuanto a los pacientes que requirieron estancia en UCI, el tratamiento administrado fue (de mayor a menor porcentaje) Osetalmivir y antibioterapia empírica en una amplia mayoría de los pacientes ingresados, ventilación mecánica invasiva casi en un 70% de los pacientes y por último VMNI en los pacientes que lo requirieron.
- En nuestro estudio hemos encontrado que la tasa de mortalidad atribuible al virus influenza o sus complicaciones ha sido mayor para virus influenza B que para A y por coinfección de ambos se ha evidenciado uno 1 de cada 3 casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reina J, Taboada C, Vidal J, Riera M, Murillas J, Ayestarán JI. Análisis del origen y evolución de las infecciones respiratorias agudas de etiología viral en la población adulta, temporada 2015-2016. Medicina Balear 2017; 32 (1): 20-25
2. CDC. Influenza Clinical signs and symptoms of influenza. Last updated: May 26, 2016. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/clinical.htm>.
3. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza. BMJ. 2016;355:i6258
4. Pérez-Rubio A, et al. Gripe estacional en España: carga clínica y económica y programas de vacunación. Med Clin (Barc), 2018.
5. Garcia A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. Hum Vaccin Immunother. 2016;12:2269-77.
6. N.E.P Kadoglou et al. La vacunación en la insuficiencia cardíaca: una estrategia que mejora el pronóstico. Rev Esp Cardiol. 2018;71(9):697-699.
7. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jun 26;6:CD002733.

8. I. Pintos Pascual, E. Muñoz Rubio, A. Alarcón Tomás y A. Ramos Martínez. Infecciones por virus de la gripe y virus respiratorios. *Medicine*. 2018;12(56):3291-7
9. Estrategias de mejora de notificación de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en Andalucía. *Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía*. Vol 23, nº 16-19. 2018.
10. Trilla A. Transmisión de la gripe en servicios de urgencias. *Emergencias* 2018;30:5-6.
11. A.Rodríguez 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*.2012;36(2):103-137
12. Marin-Corral J, Climent C, Muñoz R et al. Pacientes con gripe por virus influenza A (H1N1) pdm09 ingresados en la UCI. Impacto de las recomendaciones SEMICYUC. *Med Intensiva*. 2018; 42(8):473-481.
13. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2017-2018 (desde la semana 40/2017 hasta la semana 20/2018). Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Disponible en <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientificotecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/gripe.shtml>.
14. Gallardo García V, Pérez Morilla E. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. Gripe en Andalucía: Resumen temporada 2017-2018. Servicio de Vigilancia y Salud Laboral Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Disponible en: https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/2904/1/SVEAIS_23_25_2018.pdf
15. Mira-Iglesias A, Baselga-Moreno V, López-Labrador FX, Díez-Domingo J. Efectividad de la vacuna de la gripe para prevenir hospitalizaciones con gripe confirmada por laboratorio en mayores de 60 años en la temporada 2017-2018 en la Comunidad Valenciana, España. Póster. Congreso SEGG. 13-15 junio de 2018.
16. L. Pastó-Cardona, C. Masuet-Aumatell, M. Pineda-Yuste, X. Palom-Rico, R. Granada-Vicente y R. Jódar Massanés. Características de los pacientes ingresados

- por sospecha de gripe A (H1N1) según confirmación microbiológica. *Vacunas*. 2013;14(1):4-10
17. Centro Nacional de Epidemiología y Microbiología. Efectividad de la vacuna antigripal 2017-2018 en España.
 18. Organización Mundial de la Salud- Enfermedades contagiosas- Influenza. Nota descriptiva 2018 [consultado Septiembre 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/influenza/en/>
 19. Picazo JJ, Alonso LM, Arístegui J, Bayas JM, Sanz J, Del Amo P, et al. Consenso sobre la vacunación frente a la gripe en el personal sanitario. *Rev Esp Quimioter*. 2012;25(3):226-39.
 20. De Juanes JR, Cisterna R, Sanz J, Magaz S, Badia X. Efficiency of influenza vaccination in the working population in Spain. *Gac Sanit*. 2006;20:101-7.
 21. Pérez-Rubio A, Eiros JM. Impacto económico y sanitario de la utilización de vacuna antigripal adyuvada con MF59 en población mayor de 65 años en España. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(1):43-52.
 22. López Mongil R, López Trigo JA, Mariano Lázaro A, Mato Chaín G, Ramos Cordero P, Salleras Sanmartí L. Vacunación frente a la gripe estacional en las personas mayores. Evaluación de la vacuna adyuvada. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52(Supl 2):1-14. 1.
 23. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Temporada 2017-2018 [Internet]. 2017. Último acceso: julio de 2018. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunacion_sanitarios.pdf.
 24. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbé-Illa F. Factores asociados a recibir la vacunación antigripal en profesionales de atención primaria. *Gac Sanit*. 2015;29(5):383-6.
 25. Badia Llach X, Roset Gamisans M, Frances Tudel JM, Alvarez Sanz C, Rubio Terres C. Study of flu costs. *Aten Primaria*. 2006;38:260-7.
 26. García A, Ortiz de Lejarazu LR, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(9):2269-77. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1182275>.

ANEXOS

ANEXO 1: AUTORIZACIÓN COMITÉ DE ÉTICA PARA ELABORACIÓN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

**D^a. ELISA NIEVES GODOY, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación
de Centros, de la Provincia de Jaén,**

CERTIFICA

Que el Comité de Ética de la Investigación de la Provincia de Jaén, ha considerado emitir **Informe Favorable**, según consta en el acta de la reunión celebrada el día 27 de septiembre de 2018,

Al Proyecto de Investigación titulado: **TFM-GRIP-2018 "Características Clínicas de los pacientes con diagnóstico serológico positivo para infección por virus influenza (A, B, o coinfección por ambos) y evolución clínica de los mismos"**, presentado por la Investigadora Principal: D^a. Inmaculada Lendínez Durán, Médico de MFYC de la UGC de Martos.

Lo que firmo en Jaén, a 27 de septiembre de 2018.

**La Secretaria del Comité
de Ética de la Investigación**



Edo.: Elisa Nieves Godoy

COMPLEJO HOSPITALARIO DE JAÉN
Avda. Ejército Español, 10. 23007 – Jaén
Unidad de Investigación
Tel. 953 00 85 19
ui.chj.sspa@juntadeandalucia.es