

Original

Efectividad de la vacuna de la gripe para prevenir casos graves. Temporada 2018/2019



Paula Gras-Valentí^{a,b}, Pablo Chico-Sánchez^{a,b}, Natividad Algado-Sellés^{a,b},
María Adelina Gimeno-Gascón^{b,c}, Juan Gabriel Mora-Muriel^{a,*} y José Sánchez-Payá^{a,b}

^a Unidad de Epidemiología, Servicio de Medicina Preventiva, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de diciembre de 2019

Aceptado el 7 de febrero de 2020

On-line el 21 de abril de 2020

Palabras clave:

Virus de la gripe

Vacunas frente a la gripe

Efectividad vacunal

Complicaciones

Hospitalización

Keywords:

Influenza

Influenza vaccines

Vaccine effectiveness

Disease severity

Hospitalization

R E S U M E N

Objetivo: Conocer la efectividad de la vacuna de la gripe de la temporada 2018/2019 para la prevención de casos graves de gripe en un hospital terciario.

Método: Estudio de casos y controles. Se incluyeron todos los pacientes hospitalizados con gripe confirmada por laboratorio durante la temporada 2018/2019. Los que cumplieron criterios de caso grave de gripe (neumonía, fallo multiorgánico, shock séptico, ingreso en la unidad de cuidados intensivos o muerte) se consideraron caso. Los que no cumplían criterios de gravedad se consideraron controles. Se calculó la efectividad de la vacuna (EV) cruda y ajustada (para prevenir casos graves de gripe), así como su intervalo de confianza del 95%, mediante la fórmula $EV = (1 - odds\ ratio) \times 100$.

Resultados: La efectividad ajustada por grupo de edad y comorbilidad fue del 60,7% (20,5-80,5). En el análisis ajustado y restringido a cada sexo, grupo de edad y presencia de comorbilidad, la vacuna de la gripe tuvo un efecto positivo en todos los grupos y categorías, siendo la efectividad del 55,0% (2,6-79,2) en el grupo de edad de 65 años o más.

Conclusiones: La vacunación antigripal redujo la gravedad de la gripe en los pacientes hospitalizados. Estos hallazgos deberían tenerse en cuenta para mejorar las estrategias de vacunación y alcanzar mejores coberturas vacunales en la población de riesgo, con la finalidad no solo de disminuir los casos de gripe, sino también su gravedad.

© 2020 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Effectiveness of flu vaccine in the prevention of severe cases. Season 2018-2019

A B S T R A C T

Objective: To know the effectiveness of the 2018/2019 flu vaccine for the prevention of severe cases of flu in a tertiary hospital.

Method: Case-control study. We included all patients hospitalized with influenza confirmed by laboratory during 2018/2019 season. Those who met the criteria of severe case of influenza (pneumonia, multiorgan failure, septic shock, ICU admission or death) were considered as cases. Non severe cases of influenza were included in the control group. We calculated the effectiveness of the raw and adjusted vaccine (to prevent severe cases of influenza) and its 95% confidence interval using formula $VE = (1 - odds\ ratio) \times 100$.

Results: Effectiveness of flu vaccine adjusted by age group and comorbidities was 60.7% (20.5-80.5). In the analysis adjusted and restricted to each sex, age group and presence of comorbidities, the influenza vaccine had a positive effect in all groups and categories, with effectiveness in the age group 65 years or more being 55.0% (2.6-79.2).

Conclusions: Flu vaccination reduced the severity of influenza in hospitalized patients. These findings should be taken into account to improve vaccination strategies and achieve better vaccination coverage in the high-risk population in order not only to decrease flu cases, but also their severity.

© 2020 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las epidemias anuales por gripe estacional son una importante causa de morbimortalidad. La hospitalización y la muerte ocurren principalmente en personas pertenecientes a grupos de alto riesgo. En todo el mundo, se estima que estas epidemias causan alrededor de 3 a 5 millones de casos de enfermedad grave¹, y en los países

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mora_juamur@gva.es (J.G. Mora-Muriel).

industrializados la mayoría de las muertes relacionadas con la gripe ocurren en personas de 65 años o más². En España, según datos procedentes del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España³ de la temporada 2018/2019, la mayor proporción de casos graves hospitalizados confirmados de gripe se registró en el grupo de más de 64 años (61%), seguido del grupo de 45 a 64 años (23%); el 74% desarrolló neumonía y el 23% ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Al final de la temporada, la letalidad entre los casos graves hospitalizados confirmados de gripe fue del 17,5%, de los cuales el 83% eran mayores de 64 años y el 13% pertenecían al grupo de 45-64 años³. En la Comunidad Valenciana, el total de casos graves hospitalizados confirmados de gripe en la temporada 2018/2019 fue de 1054, de los cuales ingresaron en la UCI 239 y fallecieron 188; de los ingresados en la UCI, el 87,03% tenían al menos un factor de riesgo⁴.

La vacunación antigripal es considerada la medida preventiva más eficaz contra la gripe⁵, y aunque cualquier persona es susceptible de contraer la infección, las indicaciones para la vacunación no son universales y varían en distintos países. En España, la campaña de vacunación antigripal tiene como objetivo reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas a la gripe, por lo que la vacunación va dirigida a proteger a las personas que tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones en caso de padecerla. En la temporada 2018/2019 la campaña iba dirigida, entre otras, a personas a partir de 65 años y personas con menos de 65 años y más de 6 meses con alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe (enfermedades cardiovasculares, respiratorias, diabetes *mellitus*, obesidad mórbida, enfermedad renal crónica y embarazadas, entre otras)⁶.

El virus de la gripe experimenta variaciones antigénicas frecuentes, lo que obliga a actualizar los antígenos contenidos en la vacuna para asegurar que las respuestas inmunitarias inducidas protejan frente a las cepas circulantes⁷. Así, cada año la vacuna es reformulada para asegurar la máxima correspondencia con los virus que se espera que circulen en la siguiente temporada. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó que la vacuna trivalente frente a la gripe para usar en la temporada 2018/2019 en el hemisferio norte estuviera compuesta por las siguientes cepas: una cepa análoga a A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09, una cepa análoga a A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) y una cepa análoga a B/Colorado/06/2017 (linajeB/Victoria/2/87)⁸.

La efectividad vacunal (EV) de la vacuna de la gripe puede tener una gran variabilidad cada temporada dependiendo de la concordancia entre las cepas vacunales y las circulantes, por lo que es importante conocerla año tras año. Así mismo, es igualmente de interés conocer cuál es la EV en cuanto a la prevención de casos de enfermedad grave. Aunque algunos estudios ponen en duda que la vacunación mitigue la gravedad y la carga de mortalidad por gripe^{9,10}, cada vez existe más evidencia sobre el efecto en la reducción de la gravedad de la enfermedad cuando la vacunación no ha sido efectiva para prevenir la infección^{11–15}.

El objetivo de este trabajo es conocer la efectividad de la vacuna de la gripe para la prevención de casos graves hospitalizados en la temporada 2018/2019.

Método

Se realizó un estudio observacional de casos y controles en el Hospital General Universitario de Alicante. El periodo de estudio fue el de vigilancia de la gripe de la temporada 2018/2019, comprendido entre la semana epidemiológica 40 (que comenzó el 1 de octubre de 2018) y la semana 20 (que finalizó el 18 de mayo de 2019). Se incluyeron todos/as los/las pacientes mayores de 6 meses ingresados/as en el hospital al menos 24 horas que tuvieron gripe confirmada por laboratorio. Se consideraron casos aquellos que cumplieron los criterios de caso grave hospitalizado confirmado

de gripe, definidos según el Sistema de Vigilancia de la Gripe en España¹⁶ como aquellas personas que, presentando al menos un criterio de confirmación por laboratorio (en este estudio, detección de ARN viral en un extracto de muestra clínica respiratoria), presentan un cuadro clínico compatible con gripe y requieren ingreso hospitalario, por la gravedad del cuadro clínico que presentan (neumonía, fallo multiorgánico, *shock* séptico o ingreso en UCI); y personas que desarrollan el cuadro anterior durante su ingreso hospitalario por otro motivo o personas con gripe confirmada que fallecen durante su estancia hospitalaria. Se consideraron controles aquellos/as pacientes ingresados/as en el hospital al menos 24 horas que tuvieron gripe confirmada por laboratorio y que no cumplían los criterios de caso grave hospitalizado confirmado de gripe.

La recogida de la información de los/las pacientes se llevó a cabo en el marco del Programa de Vigilancia Epidemiológica de la gripe que se realiza anualmente. La infección por el virus de la gripe se detectó mediante reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) en el laboratorio de microbiología a partir de una muestra clínica de aspirado nasofaríngeo de pacientes con enfermedad similar a la gripe, según la definición de caso de la Unión Europea¹⁷. También se determinó el tipo de virus (A o B). La recogida de las variables se llevó a cabo de manera retrospectiva una vez finalizada la temporada de gripe. El estado de vacunación frente a la gripe en la temporada 2018/2019 se obtuvo del Registro de Vacunas Nominal. Se consideró vacunadas a las personas que habían recibido una dosis de vacuna antigripal al menos 14 días antes del inicio de los síntomas. El resto de las variables clínico-epidemiológicas recogidas se obtuvieron de la historia clínica informatizada del hospital. Se consideró comorbilidad el presentar al menos una de las siguientes condiciones: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular (excepto hipertensión arterial), diabetes *mellitus*, obesidad mórbida, insuficiencia renal crónica, enfermedad hepática, cáncer o embarazo.

El estudio respetó los principios establecidos en la Declaración de Helsinki. Los datos recogidos fueron anonimizados y su uso se ha regido por lo recogido en la legislación vigente en relación con la protección de datos de carácter personal. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital.

Se realizó un estudio descriptivo de todos/as los/las pacientes incluidos/as según el estado de vacunación, y se comparó si había diferencias entre ellos/ellas utilizando la prueba de ji al cuadrado. Para estudiar la asociación entre el desarrollo de gripe grave y los distintos posibles factores asociados (vacunación frente a la gripe, sexo, edad, presencia de comorbilidad) se calcularon la *odds ratio* (OR) cruda y la OR ajustada (ORa) mediante regresión logística. En el modelo de regresión logística se introdujeron aquellas características que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de personas vacunadas y no vacunadas, y aquellas que se asociaron de forma significativa al desarrollo de gripe grave.

Por último, se calcularon la EV cruda y la EV ajustada (para la prevención de casos graves de gripe), y su intervalo de confianza del 95%, con la fórmula $EV = (1 - OR) \times 100$. El cálculo se realizó para cada sexo, grupo de edad y según presencia o ausencia de comorbilidad.

El nivel de significación estadística utilizado fue $p < 0,05$. El análisis se realizó utilizando el programa estadístico IBM® SPSS® Statistics v.25.0.

Resultados

En la temporada 2018/2019 ingresaron en el centro 1415 pacientes con sospecha de gripe. Del total, 260 fueron casos de gripe confirmada por laboratorio, mayores de 6 meses. De los casos

confirmados, 69 (26,5%) fueron casos graves de gripe y 191 (73,5%) fueron casos no graves. Se determinó en todos los casos el tipo de gripe y en el 100% fue tipo A.

Habían sido vacunados frente a la gripe en la temporada 2018/2019 al menos 52 días antes de iniciar los síntomas 82 pacientes (31,5%). Tenían indicación de vacunación 215 (82,7%) pacientes. De 163 pacientes que tenían indicación para ser vacunados/as por tener al menos 65 años de edad, habían sido vacunados/as 67 (41,1%), y de los/las 52 pacientes menores de 65 años con indicación de vacunación por presentar comorbilidad habían sido vacunados/as 13 (25,0%). Las características de los/las pacientes incluidos/as, según el estado de vacunación, se muestran en la [tabla 1](#). Los grupos de vacunados/as y no vacunados/as fueron diferentes en cuanto a edad ($p < 0,001$) y presencia de comorbilidad ($p = 0,014$). No hubo diferencias significativas con respecto al sexo ($p = 0,553$).

El 63,8% (44/69) de los casos graves de gripe se dio en el grupo de mayores de 65 años, y el 66,7% (46/69) tenía al menos otra enfermedad ([tabla 2](#)). El 79,7% (55/69) de los casos graves de gripe eran personas no vacunadas. En el estudio de factores asociados con el desarrollo de gripe grave, el estado de vacunación frente a la gripe resultó ser un factor protector independiente (ORa = 0,39; 0,20–0,80).

La EV cruda para prevenir la gripe grave fue del 54% (11,2–76,1) y la efectividad ajustada por grupo de edad y presencia de comorbilidad fue del 60,7% (20,5–80,5) ([tabla 3](#)). En el análisis ajustado y restringido a cada sexo, grupo de edad y presencia de comorbilidad, la vacuna de la gripe fue efectiva para la prevención de casos graves de gripe en todos los grupos y categorías, resultando significativa en el grupo de edad de 65 años o más (EV ajustada = 55,0%; 2,6–79,2), en los/las pacientes con diabetes (EV ajustada = 82,2%; 7,6–96,6) y en aquellos/as con insuficiencia renal crónica (EV ajustada = 77,4%; 11,4–94,2).

Discusión

En este trabajo se ha estimado que la efectividad vacunal ajustada por grupo de edad y presencia de comorbilidad para prevenir casos confirmados de gripe grave en pacientes hospitalizados/as en la temporada 2018/2019 fue del 60,7% (20,5–80,5). Este efecto moderado-alto en la prevención de la gravedad de la enfermedad es

rotundamente satisfactorio y se mantuvo positivo cuando se analizó en cada uno de los subgrupos (hombres, mujeres y grupos de edad), y también cuando se analizó en grupos de pacientes con presencia de comorbilidad. Aunque el cálculo de la EV para prevenir la gripe grave habitualmente no es estimado, las investigaciones futuras deberían centrarse en mejores estimaciones de los efectos indirectos de la vacunación y en diferentes resultados de interés para los que estimar la EV¹⁸, y cabría su cálculo de manera sistemática y anual, ya que aunque los casos graves de gripe constituyen una minoría del total, el beneficio en términos de salud y costes podría ser mucho mayor que en la prevención de casos no graves y ambulatorios.

El mecanismo por el que la vacuna de la gripe reduce la gravedad de la enfermedad no está claro. Es posible que las células T de memoria específica preexistentes en personas previamente vacunadas pudieran tener un papel protector, produciendo citocinas antivirales y células diana lisadoras^{19,20}.

Nuestros hallazgos concuerdan con los obtenidos en otros estudios realizados previamente, si bien es cierto que las estimaciones de la EV son cambiantes según la estación, el tipo de vacuna, el diseño del estudio, el resultado estudiado y la metodología estadística empleada. Los datos disponibles en la literatura son muy variados, con resultados de EV desde muy optimistas (50%–70%)¹² hasta muy conservadores (5%)¹³. En un estudio multicéntrico realizado por Castilla et al.¹⁴ se obtuvo que, de todos los casos hospitalizados con gripe, el 25,6% fueron ingresados en la UCI o fallecieron, y los/las pacientes vacunados/as contra la gripe tuvieron menos probabilidades de ser casos graves (ORa = 0,42; 0,22–0,80). Además, este efecto protector fue aún más pronunciado en los/las pacientes hospitalizados/as de 65 y más años de edad (ORa = 0,15; 0,03–0,71). Esto se traduce en que la EV para la prevención de casos de enfermedad grave (ingresos en la UCI o muerte) alcanzó el 85% en los mayores de 65 años. Casado et al.²¹, en un estudio realizado durante la temporada 2013/2014 en personas de 65 y más años de edad hospitalizadas con gripe confirmada por laboratorio en 19 hospitales españoles, hallaron que la vacunación redujo el riesgo de enfermedad grave (OR = 0,57; 0,33–0,98). En un estudio más reciente realizado en 12 hospitales españoles durante seis temporadas de gripe (2010 a 2016)¹⁵ se halló que la EV ajustada para prevenir el ingreso o la muerte en la UCI fue del 23% (1–40), y tras un análisis restringido por sexo, grupo de edad y tratamiento antiviral, la vacunación contra la gripe tuvo un efecto positivo

Tabla 1

Características de los casos hospitalizados con gripe confirmada por laboratorio en la temporada de gripe 2018/2019, según el estado vacunal (N = 260)

	Total N (%)	Vacunados n (%)	No vacunados n (%)	p ^a
<i>Total</i>	260 (100)	82 (100)	178 (100)	
<i>Sexo</i>				
Hombre	142 (54,6)	47 (57,3)	95 (53,4)	0,553
Mujer	118 (45,4)	35 (42,7)	83 (46,6)	
<i>Edad</i>				
≥65 años	163 (62,7)	67 (81,7)	96 (53,9)	<0,001
<65 años	97 (37,3)	15 (18,3)	82 (46,1)	
<i>Comorbilidad^b</i>	186 (71,5)	67 (81,7)	119 (66,9)	0,014
Enfermedad cardiovascular	63 (24,2)	29 (35,4)	34 (19,1)	0,004
Asma	16 (6,2)	6 (7,3)	10 (5,6)	0,600
EPOC	38 (14,6)	14 (17,1)	24 (13,5)	0,446
Diabetes mellitus	62 (23,8)	21 (35,6)	41 (23,0)	0,651
Obesidad	18 (6,9)	5 (6,1)	13 (7,3)	0,722
Insuficiencia renal crónica	51 (19,6)	27 (32,9)	24 (13,5)	<0,001
Embarazo	6 (2,3)	2 (2,4)	4 (2,2)	0,924
Enfermedad hepática	13 (5,0)	5 (6,1)	8 (4,5)	0,582
Cáncer	45 (17,3)	17 (20,7)	28 (15,7)	0,322

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

^a Cuando se trata de p calculada para cualquier comorbilidad, la categoría de referencia es la ausencia de comorbilidad.

^b Al menos una de las condiciones que se especifican en la tabla.

Tabla 2
Factores asociados con el desarrollo de gripe grave (N = 260)

	Gripe grave (n = 69) n (%)	Gripe no grave (n = 191) n (%)	OR cruda (IC95%)	p ^a	OR ajustada ^b (IC95%)	p ^a
Vacunación						
Sí	14 (20,3)	68 (35,6)	0,46 (0,24-0,89)	0,019	0,39 (0,20-0,80)	0,009
No	55 (79,7)	123 (64,4)	1		1	-
Sexo						
Hombre	39 (56,5)	103 (53,9)	1,1 (0,64-1,93)	0,711	-	-
Mujer	30 (43,5)	88 (46,1)	1		-	-
Edad						
< 65 años	25 (36,2)	72 (37,7)	1		1	-
≥ 65 años	44 (63,8)	119 (62,3)	1,07 (0,60-1,89)	0,829	1,43 (0,76-2,68)	0,27
Comorbilidad^c						
Enfermedad cardiovascular	46 (66,7)	140 (73,3)	0,729	0,295	-	-
Asma	16 (23,2)	47 (24,6)	0,93 (0,48-1,77)	0,814	1,03 (0,51-2,08)	0,944
EPOC	2 (2,9)	14 (7,3)	0,38 (0,08-1,71)	0,250	-	-
Diabetes mellitus	5 (7,2)	33 (17,3)	0,37 (0,14-1,00)	0,043	0,33 (0,12-0,91)	0,032
Obesidad	19 (27,5)	43 (22,5)	1,31 (0,70-2,50)	0,401	-	-
Insuficiencia renal crónica	4 (5,8)	14 (7,3)	0,78 (0,25-2,50)	0,790	-	-
Embarazo	14 (20,3)	37 (19,4)	1,06 (0,53-2,11)	0,870	1,40 (0,67-2,97)	0,378
Enfermedad hepática	1 (1,4)	5 (2,6)	0,55 (0,06-4,77)	0,999	-	-
Cáncer	2 (2,9)	11 (5,8)	0,49 (0,11-2,26)	0,523	-	-
	9 (13,0)	36 (18,8)	0,65 (0,30-1,42)	0,275	-	-

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

^a Cuando se trata de p calculada para cualquier comorbilidad, la categoría de referencia es la ausencia de comorbilidad.

^b OR ajustada por vacunación, grupo de edad, enfermedad cardiovascular, EPOC e insuficiencia renal crónica.

^c Al menos una de las siguientes: enfermedad cardiovascular, asma, EPOC, diabetes mellitus, obesidad, insuficiencia renal crónica, embarazo, enfermedad hepática, cáncer.

Tabla 3
Efectividad cruda y ajustada de la vacuna de la gripe para la prevención de casos graves de gripe según sexo, grupo de edad y presencia de comorbilidad (N = 260)

	Efectividad vacunal cruda (IC95%)	Efectividad vacunal ajustada ^a (IC95%)
Total	54,0 (11,2-76,1)	60,7 (20,5-80,5)
Sexo		
Hombre (n = 142)	48,7 (-19,5-78)	58,4 (-7,4-83,9)
Mujer (n = 118)	61,3 (-11,2-86,6)	65,1 (-5,5-88,5)
Edad		
< 65 años (n = 97)	82,7 (-38,7-97,9)	85,1 (-36,6-98,4)
≥ 65 años (n = 163)	49,5 (-5,9-75,9)	55,0 (2,6-79,2)
Comorbilidad		
Enfermedad cardiovascular (n = 63)	37,4 (-100-80,4)	51,3 (-66,8-85,8)
Asma (n = 16)	NC	NC
EPOC (n = 38)	61,5 (-283,6-96,1)	87,8 (-121,4-99,3)
Diabetes mellitus (n = 62)	85,1 (27,6-97,0)	82,2 (7,6-96,6)
Obesidad (n = 18)	NC	NC
Insuficiencia renal crónica (n = 51)	75,7 (7,4-93,6)	77,4 (11,4-94,2)
Embarazo (n = 6)	NC	NC
Enfermedad hepática (n = 13)	NC	NC
Cáncer (n = 45)	60 (-120,2-92,7)	70,4 (-99,3-95,6)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NC: no calculable.

^a *Odds ratio* ajustada por grupo de edad, enfermedad cardiovascular, EPOC e insuficiencia renal crónica.

en la gravedad de la enfermedad en todos los grupos de edad y categorías.

Por otro lado, cabe destacar que, en nuestro estudio, la cobertura vacunal de estos grupos vulnerables no fue óptima, pues solo se habían vacunado el 41,1% de las personas con 65 años y más, y el 25,0% de los menores de 65 años con comorbilidad. Si tenemos en cuenta que el 63,8% de los casos de gripe grave se dieron en el grupo de mayores de 65 años, y que el 66,7% presentaba alguna comorbilidad, el potencial impacto que tendría aumentar la cobertura vacunal en los grupos de riesgo para reducir la gravedad de la enfermedad es claro. En España, según datos de la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, la cobertura vacunal alcanzada en personas mayores de 64 años fue del 54,2%, y en la Comunidad Valenciana fue

del 52,0%²². Así pues, debería ser prioritario aunar esfuerzos para aumentar la cobertura de vacunación en el grupo de 65 años o más de edad, con la finalidad de ir acercándose al objetivo establecido por la OMS de lograr coberturas de al menos el 75% en el grupo de mayores²³.

En cuanto a los puntos fuertes que presenta el estudio, y en contraste con otros estudios publicados, se ha tomado como resultado de estudio no solo el ingreso en la UCI o el fallecimiento, sino también el desarrollo de neumonía, fallo multiorgánico o *shock* séptico, complicaciones que implican gravedad, morbilidad y aumento de la estancia, y por tanto también un incremento de los costes. Por otro lado, la elección de los/las pacientes incluidos/as podría haberse afectado por el criterio que se utiliza para seleccionar a quién se realiza la prueba confirmatoria de gripe. Sin

embargo, tanto a los casos como a los controles se les realizó la prueba confirmatoria de la gripe según la guía clínica del centro hospitalario, con independencia de su estado vacunal y de otras posibles variables asociadas a la vacunación (como podría ser la presencia de enfermedades crónicas), reduciendo así el sesgo de selección y proporcionando una mayor comparabilidad entre casos y controles. Así mismo, al utilizar como controles pacientes con gripe confirmada por laboratorio sin criterios de gravedad se evita incorporar controles con síndrome gripal con etiología distinta del virus de la gripe, que pudieran ser más frecuentes, y que posiblemente subestimarían la EV, ya que la vacuna solo es efectiva para prevenir la gripe y no otras enfermedades respiratorias por otros virus. Las limitaciones vienen dadas fundamentalmente porque la información se obtuvo del Registro de Vacunas Nominal y de la historia clínica informatizada de cada paciente, por lo que se dependía de la recogida de la información por terceros. Por otro lado, aunque en el estudio multivariante se incluyeron los principales factores de confusión, podrían existir otras variables confusoras que influyeran en el estado de vacunación y en el desarrollo de gripe grave, que no se hayan tenido en cuenta, como recibir o no tratamiento antiviral, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario o el estado de vacunación frente al neumococo. Por último, aunque el 100% de los casos resultaron ser virus de la gripe A, no se determinó el subtipo (H1N1, H3N2), por lo que no pudo establecerse la efectividad de la vacuna para cada subtipo.

El presente trabajo, así como otros antes citados, han generado evidencia científica suficiente que sustenta que la vacunación reduce la gravedad de la gripe en caso de que se produzca la infección. Este es un argumento sólido que por sí mismo debería conseguir una mayor implicación de todo el personal sanitario en el proceso de captación de pacientes para recomendar la vacunación. Además, su difusión podría inducir cambios en las creencias de la población sobre la enfermedad y la vacuna, y promover comportamientos que favorezcan la vacunación frente a la gripe. En definitiva, los resultados son de gran interés desde una perspectiva de salud pública, y deberían tenerse en cuenta para lograr una cobertura de vacunación mayor en los grupos de riesgo, con el objetivo final no solo de disminuir los casos de gripe, sino también la gravedad de la enfermedad.

¿Qué se sabe sobre el tema?

La vacuna de la gripe es la medida preventiva más eficaz para prevenir casos de gripe.

¿Qué añade el estudio realizado a la literatura?

La vacuna frente a la gripe es efectiva para reducir la gravedad de la enfermedad cuando la infección no ha sido prevenida. Protege frente al desarrollo de neumonía, el fallo multiorgánico, el *shock* séptico, el ingreso en la unidad de cuidados intensivos y la muerte.

Editor responsable del artículo

Carlos Álvarez Dardet.

Declaración de transparencia

El autor principal (garante responsable del manuscrito) afirma que este manuscrito es un reporte honesto, preciso y transparente del estudio que se remite a GACETA SANITARIA, que no se han

omitido aspectos importantes del estudio, y que las discrepancias del estudio según lo previsto (y, si son relevantes, registradas) se han explicado.

Contribuciones de autoría

J. Sánchez Payá, J.G. Mora Muriel y P. Gras Valentí participaron en la concepción y el diseño del estudio. J. Sánchez Payá, P. Gras Valentí, J.G. Mora Muriel, P. Chico Sánchez, N. Algado Sellés y M.A. Gimeno Gascón realizaron la recogida y el análisis principal de los datos. Todos/as los/las autores/as participaron en la interpretación de los resultados. J. Sánchez Payá, P. Gras Valentí y J.G. Mora Muriel participaron en la elaboración del borrador del artículo. Todas las personas firmantes revisaron críticamente el contenido intelectual y aprobaron la versión definitiva que se presenta.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por el Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Expediente: 190297.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- World Health Organization (WHO). Influenza (seasonal). Ask the expert: Influenza Q&A. Geneva: WHO. (Consultado el 12/09/2019.) Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
- Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respi Viruses*. 2009;3:37–49.
- Informe Semanal de Vigilancia de la Gripe en España: Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Instituto de Salud Carlos III. (Consultado el 19/09/2019.) Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/documentos/20182019/boletines/grn202019.pdf>.
- Boletín Vigilancia Casos Greus de Grip, Comunitat Valenciana. Setmana 40 (any 2018) a setmana 20 (any 2019). Última setmana temporada 2018–2019. Direcció General d'Epidemiologia, Vigilància de la Salut i Sanitat ambiental; 2019.
- World Health Organization. Vaccines against influenza. WHO position paper - November 2012. *Relev Epidemiol Hebd*. 2012;87:461–76.
- Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Temporada 2018–2019. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (Consultado el 12/04/2019.) Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones.vacunacion.gripe.pdf>.
- Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza virus: dealing with a drifting and shifting pathogen. *Viral Immunol*. 2018;31:174–83.
- World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018–2019 northern hemisphere influenza season. Geneva: WHO. (Consultado el 12/04/2019.) Disponible en: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201802_recommendation.pdf?ua=1.
- McLean HQ, Meece JK, Belongia EA. Influenza vaccination and risk of hospitalization among adults with laboratory confirmed influenza illness. *Vaccine*. 2014;32:453–7.
- Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, et al. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol*. 2006;35:337–44.
- Ridenhour BJ, Campitelli MA, Kwong JC, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccines in preventing influenza-associated deaths and hospitalizations among Ontario residents aged >= 65 years: estimates with generalized linear models accounting for healthy vaccinee effects. *PLoS One*. 2013;8:e76318.
- Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, et al. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:658–66.
- Fireman B, Lee J, Lewis N, et al. Influenza vaccination and mortality: differentiating vaccine effects from bias. *Am J Epidemiol*. 2009;170:650–6.
- Castilla J, Godoy P, Domínguez A, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing outpatient, inpatient, and severe cases of laboratory-confirmed influenza. *Clin Infect Dis*. 2013;57:167–75.
- Godoy P, Romero A, Soldevila N, et al. Influenza vaccine effectiveness in reducing severe outcomes over six influenza seasons, a case-case analysis, Spain, 2010/11 to 2015/16. *Eurosurveillance*. 2018;23. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.20182343.1700732>.
- Guía de procedimientos para la vigilancia de gripe en España. Marzo 2019. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III.

- (Consultado el 19/09/2019.) Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/GUIAS/Gu%C3%ADa%20de%20procedimientos%20para%20la%20vigilancia%20de%20gripe%20en%20Espa%C3%B1a.marzo%202019.pdf>.
17. European Commission. Commission Regulation (EC) No. 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions. Official Journal of the European Union. 6.7.2018: L 170/1. (Consultado el 12/04/2019.) Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN#page=24>.
 18. Ainslie KEC, Haber M, Orenstein WA. Challenges in estimating influenza vaccine effectiveness. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18:615–28.
 19. Thomas PG, Keating R, Hulse-Post DJ, et al. Cell-mediated protection in influenza infection. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:48–54.
 20. Tu W, Mao H, Zheng J, et al. Cytotoxic T lymphocytes established by seasonal human influenza cross-react against 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *J Virol*. 2010;84:6527–35.
 21. Casado I, Domínguez A, Toledo D, et al. Effect of influenza vaccination on the prognosis of hospitalized influenza patients. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15:425–32.
 22. Coberturas de vacunación frente a gripe en ≥ 65 años, personas de 60-64 años, embarazadas y personal sanitario. Comunidades autónomas. Campaña 2018-2019. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública. (Consultado el 12/10/2019.) Disponible en: <http://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla13.pdf>.
 23. World Health Organization. Methods for assessing influenza vaccination coverage in target groups. Geneva: WHO. (Consultado el 12/09/2019.) Disponible en: http://www.euro.who.int/...data/assets/pdf_file/0004/317344/Methods-assessing-influenza-vaccination-coverage-target-groups.pdf?ua=1.