



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



Original

## Efectividad de la vacuna antigripal para prevenir casos graves de gripe. Temporada 2022/2023



Guillermo Platas-Abenza<sup>a</sup>, María Guerrero-Soler<sup>a</sup>, Raissa de Fatima Silva-Afonso<sup>a</sup>, Pilar Gallardo-Rodríguez<sup>a</sup>, Francisco Gil-Sánchez<sup>a</sup>, Isabel Escribano-Cañadas<sup>b</sup>, Carmen M. Benito-Miralles<sup>a</sup>, Noemí Solis-Aniorte<sup>a</sup>, Rocío Carnicer-Bueno<sup>a</sup>, Ana Esclapez-Martínez<sup>a</sup>, Pablo Chico-Sánchez<sup>a,\*</sup>, José Sánchez-Payá<sup>a</sup> y Paula Gras-Valentí<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Epidemiología, Servicio de Medicina Preventiva, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 2 de agosto de 2023

Aceptado el 4 de diciembre de 2023

On-line el 12 de enero de 2024

#### Palabras clave:

Gripe

Vacuna gripe

Enfermedad grave

Hospitalización

### RESUMEN

**Introducción:** La gripe supone una importante carga en términos de morbilidad, siendo la vacunación una de las medidas más efectivas para su prevención. Por lo que el objetivo de este estudio es conocer la efectividad de la vacuna antigripal para prevenir casos de gripe grave en los pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel durante la temporada 2022/23.

**Metodología:** Estudio de casos y controles. Se incluyeron todos los pacientes hospitalizados con resultado positivo en una RT-PCR de gripe. Se consideró caso a aquellos que cumplieron criterio de caso grave (neumonía, sepsis, fallo multiorgánico, ingreso en la UCI o exitus). Quienes no los cumplían se consideraron controles. Se calculó la efectividad vacunal (EV) para prevenir los casos graves y su intervalo de confianza al 95%.

**Resultados:** Un total de 403 pacientes ingresaron con gripe confirmada. Noventa y ocho (24,3%) de ellos desarrollaron gripe grave. Del total, el 50,6% fueron varones y el 47,1% fueron mayores de 65 años. La EV ajustada por tipo de gripe, edad y ciertas comorbilidades fue del 40,6% (-21,9-71,1). En un análisis segmentado, la vacuna de la gripe resultó efectiva para la prevención de los casos graves en todas las categorías. Resultó especialmente relevante en el grupo de 65 años o más ( $EV_a = 60,9\%; -2,0-85,0$ ) y en los pacientes con gripe A ( $EV_a = 56,7\%; 1,5-80,9$ ).

**Conclusiones:** La vacunación antigripal redujo notablemente la aparición de casos graves de gripe en los pacientes hospitalizados, por tanto, sigue siendo la principal estrategia para reducir la morbilidad y los costes asociados.

© 2023 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Effectiveness of influenza vaccine in preventing severe cases of influenza: Season 2022/2023

### ABSTRACT

#### Keywords:

Influenza

Influenza vaccines

Disease severity

Hospitalization

**Introduction:** Influenza poses a significant burden in terms of morbidity and mortality, with vaccination being one of the most effective measures for its prevention. Therefore, the aim of this study is to determine the effectiveness of the influenza vaccine in preventing cases of severe influenza in patients admitted to a tertiary hospital during the 2022/23 season.

**Methods:** Case-control study. All hospitalised patients with a positive result in an RT-PCR for influenza were included. Those who met the criteria for a severe case (pneumonia, sepsis, multi-organ failure, admission to ICU or exitus) were considered cases. Those who did not meet these criteria were considered controls. Vaccine effectiveness (VE) to prevent severe cases and its 95% confidence interval were calculated.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pablochico@pablochico.es](mailto:pablochico@pablochico.es) (P. Chico-Sánchez).

**Results:** A total of 403 patients were admitted with confirmed influenza. Of these, 98 (24.3%) developed severe influenza. Of the total, 50.6% were men and 47.1% were over 65 years of age. VE adjusted for influenza type, age and certain comorbidities was 40.6% (−21.9 to 71.1). In a segmented analysis, influenza vaccine was effective in preventing severe cases in all categories. It was particularly relevant in the 65+ age group (VEa = 60.9%; −2.0 to 85.0) and in patients with influenza A (VEa = 56.7%; 1.580.9).

**Conclusion:** Influenza vaccination markedly reduced the occurrence of severe cases of influenza in hospitalised patients, therefore, it remains the main strategy to reduce morbidity and mortality and associated costs.

© 2023 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La gripe estacional supone una importante carga en términos de morbilidad y costes<sup>1,2</sup> sanitarios, llegando a producir hasta 650.000 muertes en todo el mundo cada año<sup>3</sup>. A pesar de que la efectividad vacunal (EV) frente a la gripe no ha alcanzado unos niveles demasiado elevados en las temporadas previas a la 2022/23<sup>4</sup>, la vacunación sigue siendo la estrategia de prevención más útil para reducir el impacto de esta enfermedad<sup>5</sup> y sigue estando recomendada especialmente en pacientes mayores de 65 años, pacientes con comorbilidades o mujeres embarazadas<sup>6</sup>.

En la temporada 2019/20 se estimó un impacto muy positivo de la vacunación en España respecto a la prevención de casos graves y en la reducción de la morbilidad asociada a la enfermedad. Se calculó que la vacuna evitó el 26% de hospitalizaciones, el 40% de ingresos en unidades de cuidados intensivos (UCI) y el 37% de defunciones atribuibles a la gripe en personas mayores de 65 años<sup>7</sup>.

Consecuencia de la variabilidad antigenica que sufre el virus de la gripe cada año, la efectividad de la vacuna (EV) cambia cada año<sup>8</sup>. Esto puede observarse al comparar los resultados de la EV obtenidos en distintas temporadas. En el estudio europeo multicéntrico I-MOVE, se mostró como la EV varía ligeramente si se comparan los resultados de la temporada 2019/2020<sup>9</sup> con los de la temporada 2020/2021<sup>10</sup>. Derivado de esto la composición de la vacuna también cambia cada año. Con los datos aportados por la vigilancia de gripe a nivel mundial los meses previos al inicio de la temporada, se determina la composición en cada temporada con el fin de que haya la mayor concordancia posible entre las cepas circulantes y las incluidas en la vacuna anual<sup>11</sup>. Así, según este nivel de coincidencia, la EV será mayor o menor.

En la temporada 2022/2023<sup>12</sup>, las primeras estimaciones muestran una mayor concordancia respecto a años previos, llegando a superar el 50% de EV en una temporada inusualmente temprana en la que ha predominado la gripe A (H3N2).

Por lo que es importante conocer el impacto de la vacuna para prevenir las infecciones cada año, y a su vez, la capacidad para reducir la gravedad en aquellos casos que sí desarrollen enfermedad, ya que, a pesar de la escasez de estudios al respecto, cada vez existe más evidencia de cómo la vacuna previene los casos graves de gripe y sus consecuencias<sup>13,14</sup>.

Además, la pandemia de COVID-19 ha incrementado el número de ingresos derivados de los virus respiratorios, ha supuesto un implemento del sistema de vigilancia de estos, así como las medidas preventivas<sup>15</sup>. Consecuencia de ello, a nivel nacional, se inició un Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SiVIRA)<sup>16,17</sup>, que ha sustituido al sistema de vigilancia de la gripe tradicional. Este funcionaba de forma activa en la búsqueda de casos de gripe de la semana 40 de un año hasta la semana 20 del siguiente, con sus correspondientes períodos de intertemporada. El nuevo sistema permite una monitorización continua durante todo el año tanto de gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios.

Con este trabajo se pretende demostrar los beneficios de la vacunación, especialmente en los grupos más vulnerables, incluso

cuando la vacunación no previene la infección. Esto podría ayudar a conseguir mejores coberturas vacunales en la población de alto riesgo y así disminuir la gravedad de los casos, incluso en aquellos que ya presentan la infección y han sido hospitalizados.

Para ello, el objetivo de este trabajo es conocer la efectividad de la vacuna de la gripe en prevenir los casos graves en pacientes hospitalizados durante la temporada 2022/23.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional de tipo casos y controles en un hospital de tercer nivel. El periodo de estudio abarcó de la semana epidemiológica 40 de 2022 hasta la semana 20 de 2023. Se incluyeron a todos los pacientes ingresados en el hospital mayores de 6 meses que presentaron gripe confirmada por laboratorio, y se excluyeron a los menores de 6 meses ya que estos no tienen indicada la vacunación. Se consideró caso a aquellos que cumplieron los criterios de gripe grave. Se definió como gripe grave aquel caso con gripe confirmada por laboratorio y que durante su ingreso presentó al menos una de las siguientes: ingreso en la UCI, neumonía, shock séptico, fallo multiorgánico o exitus. Para considerar si un paciente presentaba alguna de estas características clínica (neumonía, shock séptico y fallo multiorgánico) se comprobaba la histórica clínica electrónica cuando se recopilaban los datos de cada paciente y, según la evolución anotada por el facultativo clínico, se incluía al paciente como caso o como control. Se consideró control a aquellos pacientes con gripe confirmada por laboratorio y que no cumplían ninguno de estos criterios de gravedad.

La recogida de los pacientes incluidos y de las distintas variables se llevó a cabo de forma diaria dentro del Programa de Vigilancia Epidemiológica de la Gripe. La infección por el virus de la gripe se detectó mediante la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) o mediante una prueba de antígeno rápido (Ag) en el laboratorio de microbiología a partir de una muestra clínica de exudado o aspirado nasofaríngeo en pacientes con clínica respiratoria compatible con gripe. También se determinó el tipo de virus (A o B).

El estado de vacunación frente a la gripe se obtuvo del registro de vacunas nominal (RVN). Se consideró vacunado a aquél que había recibido una dosis de vacuna antigripal al menos 14 días antes de inicio de los síntomas durante la temporada 2022/2023. El resto de variables clínico/epidemiológicas recogidas fueron obtenidas de la historia clínica informatizada. Se consideró presencia de comorbilidad cuando el paciente presentaba al menos una de las siguientes: enfermedad cardiovascular, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, obesidad, insuficiencia renal crónica, embarazo, enfermedad hepática y cáncer. Al igual que con los criterios para definir la gravedad, la presencia o no de estas comorbilidades se definía en la recopilación de los datos según los diagnósticos incluidos en la anamnesis que anotaba el facultativo clínico a cargo del paciente en la historia clínica electrónica.

**Tabla 1**

Características de los pacientes con gripe ingresados desde la semana 40/2022 hasta la semana 20/2023, según el estado de vacunación frente a la gripe (n = 403)

	Total n (%)	Vacunado n (%)	No vacunado n (%)	Valor de p
<i>Total</i>	403 (100)	80 (100)	323 (100)	
<i>Tipo de gripe</i>				
Gripe A	313 (77,7)	71 (88,8)	242 (74,9)	0,008
Gripe B	90 (22,3)	9 (11,2)	81 (25,1)	
<i>Sexo</i>				
Varón	204 (50,6)	46 (57,5)	158 (48,9)	0,169
Mujer	199 (49,4)	34 (42,5)	165 (51,1)	
<i>Edad</i>				
< 65 años	213 (52,9)	17 (21,3)	196 (60,7)	< 0,001
≥ 65 años	190 (47,1)	63 (78,7)	127 (39,3)	
<i>Comorbilidades</i>				
Enfermedad cardiovascular	100 (24,8)	32 (40,0)	68 (21,1)	< 0,001
Asma	42 (10,4)	9 (11,3)	33 (10,2)	0,787
EPOC	68 (16,9)	20 (25,0)	48 (14,9)	0,030
Diabetes	87 (21,6)	27 (33,8)	60 (18,6)	0,003
Obesidad	36 (8,9)	6 (7,5)	30 (9,3)	0,616
Insuficiencia renal crónica	48 (11,9)	16 (20,0)	32 (9,9)	0,013
Embarazo	7 (1,7)	0 (0,0)	7 (2,2)	0,184
Enfermedad hepática	15 (3,7)	2 (2,5)	13 (4,0)	0,519
Cáncer	52 (12,9)	16 (20,0)	36 (11,1)	0,034

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Tabla 2**

Características de los pacientes con gripe grave desde la semana 40/2022 hasta la semana 20/2023, según el estado de vacunación antigripal (n = 98)

	Total n (%)	Vacunado n (%)	No vacunado n (%)	Valor de p
<i>Total</i>	98 (100)	11 (100)	87 (100)	
Neumonía (sí)	82 (83,7)	8 (72,7)	74 (85,1)	0,297
Shock séptico (sí)	3 (3,1)	2 (18,2)	1 (1,1)	0,002
Fallo multiorgánico (sí)	NC	NC	NC	NC
Ingreso en UCI (sí)	17 (17,3)	1 (9,1)	16 (18,4)	0,443
Exitus (sí)	6 (6,1)	1 (9,1)	5 (5,7)	0,663

NC: no calculable; UCI: unidad de cuidados intensivos.

## Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un estudio descriptivo de todos los pacientes incluidos según el estado de vacunación y se comparó si existían diferencias entre ellos utilizando la prueba de Chi-cuadrado. Luego, 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 comorbilidades), se calcularon las *odds ratio* cruda (ORc) y la *odds ratio* ajustada (ORa) mediante regresión logística. Se ajustó según las variables que resultaron significativas en el estudio descriptivo o en el cálculo de los factores asociados al desarrollo de gripe grave. Por último, se calculó la efectividad vacunal (EV) cruda y ajustada (para la prevención de casos graves de gripe) y su intervalo de confianza al 95% con la siguiente fórmula: EV = (1 - odds ratio) × 100. El cálculo se realizó para cada sexo, grupo de edad y por presencia de comorbilidades.

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

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos del Departamento de Salud (Ref.: 2019-044).

## Resultados

Desde la semana 40 de 2022 hasta la semana 20 de 2023, ingresaron un total de 403 pacientes mayores de 6 meses con gripe confirmada por RT-PCR. De los cuales, 313 (77,7%) fueron gripe A y 90 (22,3%) fueron gripe B. De todos los pacientes incluidos, 98 pacientes (24,3%) cumplían al menos uno de los criterios de gravedad.

De los 403 pacientes incluidos, 80 pacientes (19,9%) recibieron la vacuna. Del total de pacientes, tenían indicación de ser vacunados 287 (71,2%). Tenían indicación de vacunación por ser mayores de 65 años 190 pacientes, y fueron vacunados 63 (33,2%). Mientras que, de los menores de 65 años, tenían indicación por presentar alguna comorbilidad eran 97, de los cuales la recibieron 10 (10,3%). Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1. Los 2 grupos (vacunados y no vacunados) presentaron diferencias significativas en el tipo de gripe ( $p = 0,008$ ), la edad ( $p < 0,001$ ) y la presencia de enfermedad cardiovascular ( $p \leq 0,001$ ), EPOC ( $p = 0,030$ ), diabetes ( $p = 0,003$ ), insuficiencia renal ( $p = 0,013$ ) y cáncer ( $p = 0,034$ ). No se encontraron diferencias en cuanto al sexo o el resto de comorbilidades. Las características de los pacientes con gripe grave se presentan en la tabla 2. De los 17 pacientes (17,3%) que requirieron ingreso en la UCI, 16 de ellos no estaban vacunados, y de los 6 *exitus* (6,1%) que se produjeron, 5 de ellos tampoco presentaban vacunación previa frente a la gripe.

La frecuencia de vacunación en los casos de gripe grave fue del 11,2% (11/85) frente al 22,6% (69/305) en el grupo de pacientes con gripe no grave. La vacunación se asoció de forma independiente al desarrollo de gripe grave como factor protector (ORa = 0,59; 0,29-1,22). El estudio de los factores asociados al desarrollo de gripe grave se muestra en la tabla 3.

La EV cruda para prevenir casos de gripe grave fue del 56,8% (14,5-78,1) y la EV ajustada por tipo de gripe, grupo de edad, enfermedad cardiovascular, EPOC, diabetes, insuficiencia renal y cáncer fue del 40,6% (-21,9-71,1) (tabla 4). En el análisis ajustado y restringido a cada tipo de gripe, sexo, grupo de edad y comorbilidades, la vacuna de la gripe resultó efectiva para la prevención de casos

**Tabla 3**

Factores asociados con el desarrollo de gripe grave (n=403)

	Gripe grave (n=98) n (%)	Gripe no grave (n=305) n (%)	OR cruda (IC 95%)	Valor de p	ORa* (IC 95%)	Valor de p
<b>Vacunación</b>						
Sí	11 (11,2)	69 (22,6)	0,43 (0,22-0,86)	0,014	0,59 (0,29-1,22)	0,155
No	87 (88,8)	236 (77,4)	1			
<b>Tipo de gripe</b>						
Gripe A	72 (73,5)	241 (79,0)	0,74 (0,43-1,25)	0,251		
Gripe B	26 (26,5)	64 (21,0)	1			
<b>Sexo</b>						
Varón	45 (45,9)	159 (52,1)	0,78 (0,50-1,23)	0,285		
Mujer	53 (54,1)	146 (47,9)	1			
<b>Edad</b>						
< 65 años	66 (67,3)	147 (48,2)	2,22 (1,37-3,57)	<0,001	1,51 (0,85-2,70)	0,162
≥ 65 años	32 (32,7)	158 (51,8)	1			
<b>Comorbilidades</b>						
Enfermedad cardiovascular	15 (15,3)	85 (27,9)	0,47 (0,26-0,86)	0,012	0,70 (0,35-1,38)	0,296
Asma	6 (6,1)	36 (11,8)	0,49 (0,20-1,19)	0,109		
EPOC	9 (9,2)	59 (19,3)	0,42 (0,20-0,89)	0,019	0,50 (0,23-1,07)	0,073
Diabetes	15 (15,3)	72 (23,6)	0,59 (0,32-1,08)	0,082		
Obesidad	9 (9,2)	27 (8,9)	1,04 (0,47-2,30)	0,920		
Insuficiencia renal crónica	7 (7,1)	41 (13,4)	0,50 (0,22-1,14)	0,094		
Embarazo	3 (3,1)	4 (1,3)	2,38 (0,52-10,8)	0,249		
Enfermedad hepática	3 (3,1)	12 (3,9)	0,77 (0,21-2,79)	0,691		
Cáncer	10 (10,2)	42 (13,8)	0,71 (0,34-1,48)	0,360		

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

\* ORa: odds ratio ajustada por vacunación, tipo de gripe (A o B), edad, enfermedad cardiovascular, EPOC, diabetes, insuficiencia renal crónica y cáncer.

**Tabla 4**

Efectividad cruda y ajustada de la vacuna de la gripe, para la prevención de casos graves de gripe restringida a cada sexo, grupo de edad y presencia de comorbilidades (n=403)

	Efectividad vacunal cruda (IC 95%)	Efectividad vacunal ajustada* (IC 95%)
<b>Total (n=403)</b>	56,8 (14,5-78,1)	40,6 (-21,9-71,1)
<b>Tipo de gripe</b>		
Gripe A (n=313)	64,7 (22,2-84,0)	56,7 (1,5-80,9)
Gripe B (n=90)	-26,1 (-447-70,9)	-142 (-1653-66,7)
<b>Sexo</b>		
Varón (n=204)	64,0 (2,7-86,7)	39,8 (-74,8-79,2)
Mujer (n=199)	46,2 (-38,3-79,1)	37,2 (-70,4-76,8)
<b>Edad</b>		
< 65 años (n=213)	7,8 (-173-68,9)	11,0 (-179-71,5)
≥ 65 años (n=190)	59,1 (-5,2-84,1)	60,9 (-2,0-85,0)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

\* ORa: odds ratio ajustada por vacunación, tipo de gripe (A o B), edad, enfermedad cardiovascular, EPOC, diabetes, insuficiencia renal crónica y cáncer.

graves en todas las categorías, y resultó especialmente relevante en el grupo de edad de 65 años o más (EVa = 60,9%; -2,0-85,0). Para la prevención de gripe A, la EV se mantuvo significativa al ajustarla (EVa = 56,7%; 1,5-80,9).

## Discusión

Se ha estimado que la efectividad vacunal para prevenir casos de gripe grave, ajustada por el tipo de gripe, el grupo de edad y las comorbilidades más significativas fue de 40,6%. Se trata de un efecto protector muy positivo para la prevención de enfermedad grave. Con esta estimación, se puede afirmar que la vacunación evitó el desarrollo de cuadros graves en casi la mitad de los pacientes que ingresaban con infección de gripe ya confirmada. Este efecto se mantuvo especialmente en aquellos grupos en los que está indicada la vacunación, como son los mayores de 65 años o los pacientes que presentaban alguna comorbilidad.

Además, un efecto tan positivo se ha conseguido pese a una baja cobertura vacunal, con un 19,9% del total de la muestra (80/403) habiendo recibido la vacuna. Esto no solo evidencia el papel

fundamental de la vacunación en la prevención de casos graves de gripe, sino que también nos muestra que la cobertura vacunal supone una evidente área de mejora. Este efecto protector conseguido con la vacunación es especialmente relevante en pacientes que, por condiciones de riesgo (edad o morbilidad) presentan indicación. Es en estos grupos es en los que se alcanza una mejor EV y una mayor frecuencia de vacunación, aunque todavía se mantiene en niveles mejorables.

No es habitual el cálculo de la EV para prevenir los casos de gripe grave, por lo que realizar comparaciones resulta complicado. Sí que podrían compararse los resultados obtenidos con los de un estudio de las mismas características, realizado en nuestro propio centro<sup>18</sup> en la temporada 2018/19. Pese a que se observa un ligero descenso en la EV, el efecto sigue manteniéndose, y se ha conseguido disminuir considerablemente la morbilidad de los pacientes ingresados. Esta diferencia puede deberse a múltiples factores, algunos de ellos intrínsecos a los propios pacientes (mayor comorbilidad o complejidad de estos) o a una menor concordancia entre las cepas circulantes y la vacuna de esta temporada.

Así pues, al contar con pocos estudios con la misma metodología, puede que la mejor opción para evaluar nuestros resultados sea compararlos con estudios cuya muestra de pacientes sea similar. Trabajos similares serían aquellos que analizan el impacto de la vacunación en pacientes hospitalizados<sup>19</sup>, dado que sus características resultan parecidas a las incluidas en nuestro estudio.

Nuestros hallazgos concuerdan con los obtenidos en otros estudios previos con pacientes hospitalizados. Si bien hay que tener en cuenta que estas estimaciones pueden variar de una temporada a otra, incluso en una misma temporada, según los resultados estudiados o la metodología aplicada.

En un estudio de la temporada 2021/22, compuesto por 5 hospitales distintos de Italia<sup>20</sup>, que a su vez formaba parte del proyecto Development of Robust and Innovative Vaccine Effectiveness (DRIVE), se alcanzó una cobertura vacunal del 42,8% y se obtuvo una EV global de entre el 83-84% en los pacientes hospitalizados. Pese a que en este estudio no desglosaron sus estimaciones según edad o comorbilidades, ni tampoco tuvieron en cuenta la prevención de casos graves, sí que señalaron la posibilidad de que la EV fuese mayor frente a desenlaces clínicos más graves, ya que podría reducir la gravedad de la enfermedad en los casos en los que no impidió la infección per se. Entre ellos, el ingreso en las UCI y el *exitus*, que a su vez en nuestro estudio cabe destacar que de todos ellos (17 ingresos en las UCI y 6 *exitus*) 16 y 5 de ellos, respectivamente no estaban vacunados.

Esta última reflexión coincide con la que podemos extraer de otro estudio previo<sup>14</sup> realizado en 12 hospitales españoles durante 6 temporadas de gripe (2010 a 2016) en el que la EV ajustada para prevenir el ingreso o la muerte en las UCI fue del 23%. Estos criterios son más similares a los que utilizamos en nuestro propio análisis.

Pese a estas coincidencias, vemos como en los últimos años, concretamente en las temporadas 2018/19<sup>21</sup> y 2021/22<sup>22</sup>, algunos de los cálculos de la EV han podido descender en estos perfiles de pacientes. De nuevo, resulta complicado encontrar una única justificación, pues esta mejoría observada en la actual temporada 2022/2023 bien podría deberse tanto a características intrínsecas de los pacientes como a una mejor concordancia entre cepas circulantes y las incluidas en la vacuna administrada.

Por tanto, y al haber obtenido unos resultados tan positivos, sí que cabría recomendar que estas estimaciones sobre la gravedad de los casos se realizasen de forma habitual. Podría suponer un gran beneficio en la prevención no solo de casos hospitalarios, sino también en casos ambulatorios al incentivar la vacunación en la población. Esta posible mejoría se aprecia especialmente con los resultados preliminares de esta última temporada 2022/23<sup>23</sup> en pacientes ambulantes, llegando a alcanzar una EV del 27% y del 50% frente a gripe A y gripe B, respectivamente. Si a estos resultados se añaden los obtenidos en nuestro trabajo, se puede deducir que una correcta vacunación antigripal genera una importante protección frente a la infección por gripe B y, aunque no se obtenga el mismo nivel de efectividad para la gripe A, sí que se conseguiría evitar su evolución hacia un cuadro de mayor gravedad.

Las limitaciones que presenta este trabajo aparecen principalmente por el modo de obtención de la información, mediante la historia clínica informatizada y el RNV, dependiendo por tanto de terceros. Además, pese a diferenciar la EV según los casos de gripe A o B, no se determinó el subtipado de cada cepa, por lo que no se pudo estimar la EV específica en cada una de estas como sí se realiza en otros trabajos similares. También es reseñable el hecho de que los criterios de ingreso del centro podrían sesgar la obtención de controles, al tratarse estos de pacientes con gripe confirmada, pero sin cumplir los criterios de gravedad que, sin duda, conllevarían un ingreso hospitalario y, por tanto, entrarían a formar parte de nuestra muestra de estudio. Finalmente, cabe destacar que este estudio cuenta con algunos importantes puntos fuertes ya que, como se ha nombrado previamente, no sólo tiene en cuenta el ingreso en

la UCI o el fallecimiento de los pacientes para definir la gravedad en los pacientes hospitalizados; también contempla el desarrollo de neumonía, shock séptico o fallo multiorgánico como complicaciones que implican gravedad del caso y que, a su vez, aumentan los costes de la atención sanitaria y la carga de morbilidad hospitalaria<sup>24</sup>.

Podemos afirmar que la vacuna sigue siendo la herramienta preventiva más efectiva para enfrentar las pandemias anuales de gripe. Nuestros resultados destacan que es fundamental continuar insistiendo en la vacunación anual de los pacientes de mayor riesgo.

Este estudio aporta una nueva evidencia de que alcanzar altas coberturas en estos grupos de pacientes debe ser una de las metas de la salud pública para reducir considerablemente la carga de morbilidad que supone la gripe anualmente y, como consecuencia de la misma, los costes asociados.

Ante esta situación, se vuelve prioritario replantearse estrategias más ambiciosas que contribuyan a generar ese aumento tan necesario, instaurando nuevas políticas de vacunación que consigan captar a un mayor número de pacientes, especialmente aquellos que, en caso de contraer la infección, puedan ser más vulnerables a una evolución desfavorable de la misma.

## Financiación

El proyecto fue presentado en la X Convocatoria de Ayudas para el Apoyo y Fomento de la Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), con el título «Efectividad Vacunal frente a la gripe para prevenir los casos de gripe grave en la temporada 2022/2023». Fue aprobado con el número de expediente 2023-0117.

## Autorías

Guillermo Platas Abenza, Pablo Chico Sánchez y Paula Gras Valentí participaron en la concepción y el diseño del estudio.

María Guerrero-Soler, Raissa de Fatima Silva Afonso, Pilar Gallardo Rodríguez, Francisco Gil Sánchez, Isabel Escribano Cañadas, Carmen M. Benito Miralles, Noemí Solis Aniorte, Rocío Carnicer Bueno, Ana Esclapez Martínez, participaron en la recogida de datos.

José Sánchez Payá, Guillermo Platas Abenza, Pablo Chico Sánchez y Paula Gras Valentí realizaron el análisis principal de los datos.

Todos los autores participaron en la interpretación de los resultados. Guillermo Platas Abenza, Pablo Chico Sánchez y Paula Gras Valentí, participaron en la elaboración del borrador del artículo. Todos los autores revisaron críticamente el contenido intelectual y aprobaron la versión definitiva que se presenta.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Gil-de-Miguel Á, Martinón-Torres F, Díez-Domingo J, de Lejarazu Leonardo RO, Pumarola T, Carmo M, et al. Clinical and economic burden of physician-diagnosed influenza in adults during the 2017/2018 epidemic season in Spain. BMC Public Health. 2022;22, <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-022-14732-2>.
2. Goettler D, Niebler P, Liese JG, Streng A. Epidemiology and direct healthcare costs of Influenza-associated hospitalizations - nationwide inpatient data (Germany 2010-2019). BMC Public Health. 2022;22:108, <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-022-12505-5>.
3. World Health Organization (WHO). Influenza (Seasonal) [consultado 23 Mar 2023] Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
4. CDC Seasonal Flu Vaccine Effectiveness Studies (CDC) [consultado 24 Mar 2023] Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/effectiveness-studies.htm>

5. World Health Organization. Vaccines against influenza. WHO position paper -November 2012. *Relev Epidemiol Hebd.* 2012;87:461–76.
6. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Temporada 2022-2023. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [consultado 23 Mar 2023] Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programas/DeVacunacion/docs/Recomendaciones.vacunacion.gripe.pdf>
7. Carga de enfermedad de la gripe estacional e impacto de la vacuna antigripal. Infografías: Temporada 2019-20 [consultado 23 Mar 2023] Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Infografia%3adas/Gripe%20y%20vacuna.%20Temporada%20 2019-2020.pdf>
8. Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza virus: Dealing with a drifting and shifting pathogen. *Viral Immunol.* 2018;31:174–83, <http://dx.doi.org/10.1089/vim.2017.0141>.
9. Rose A, Kissling E, Emborg HD, Larrauri A, McMenamin J, Pozo F, et al. Interim 2019/20 influenza vaccine effectiveness: Six European studies, September 2019 to January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000153>, 2000153.
10. Kissling E, Pozo F, Martínez-Baz I, Buda S, Vilcu A-M, Domegan L, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza A subtypes in Europe: Results from the 2021-2022 I-MOVE primary care multicentre study. *Influenza Other Respi Viruses.* 2023;17, <http://dx.doi.org/10.1111/irv.13069>.
11. EU recommendations for 2022-2023 seasonal flu vaccine composition (EMA). [consultado 25 Mar 2023] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-recommendations-2022-2023-seasonal-flu-vaccine-composition>
12. Skowronski DM, Chuang ESY, Sabaiduc S, Kaweski SE, Kim S, Dickinson JA, et al. Vaccine effectiveness estimates from an early-season influenza A(H3N2) epidemic, including unique genetic diversity with reassortment, Canada, 2022/23. *Euro Surveill.* 2023;28, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es.2023.28.5.2300043>.
13. Ridenhour BJ, Campitelli MA, Kwong JC, Rosella LC, Armstrong BG, Mangtani P, 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, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0076318>.
14. Godoy P, Romero A, Soldevila N, Torner N, Jané M, Martínez A, et al. Influenza vaccine effectiveness in reducing severe outcomes over six influenza seasons, a case-case analysis, Spain, 2010/11 to 2015/16. *Euro Surveill.* 2018;23, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es.2018.23.43.1700732>.
15. Turbyfill C, Adams K, Tenforde MW, Murray NL, Gaglani M, Ginde AA, et al. Comparison of test-negative and syndrome-negative controls in SARS-CoV-2 vaccine effectiveness evaluations for preventing COVID-19 hospitalizations in the United States. *Vaccine.* 2022;40:6979–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.10.034>.
16. Metodología SIVIRA, sistemas y fuentes de información. Temporada 2022-23. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). [consultado 23 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Protocolos/Metodolog%C3%A9tica%20SIVIRA,%20sistemas%20y%20fuentes%20de%20informaci%C3%B3n%20Temporada%202022-23.pdf>
17. Informes semanales de vigilancia centinela de IRAs y de IRAG: Gripe, Covid-19 y otros virus respiratorios. Temporada 2022-2023 Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). [consultado 23 Mar 2023]. Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Temporada\\_Gripe\\_2022-23.aspx](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Temporada_Gripe_2022-23.aspx)
18. Gras-Valentí P, Chico-Sánchez P, Algado-Sellés N, Gimeno-Gascón MA, Mora-Muriel JG, Sánchez-Payá J. Efectividad de la vacuna de la gripe para prevenir casos graves. Temporada 2018/2019. *Gac Sanit.* 2021;35:339–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.02.008>.
19. Tenforde MW, Chung J, Smith ER, Talbot HK, Trabue CH, Zimmerman RK, et al. Influenza vaccine effectiveness in inpatient and outpatient settings in the United States, 2015–2018. *Clin Infect Dis.* 2021;73:386–92, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cia407>.
20. Panatto D, Domich A, Chironna M, Loconsole D, Napoli C, Torsello A, et al. Surveillance of severe acute respiratory infection and influenza vaccine effectiveness among hospitalized Italian adults, 2021/22 season. *Vaccines (Basel).* 2022;11:83, <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines11010083>.
21. Ferdinand JM, Gaglani M, Ghamande S, Martin ET, Middleton D, Monto AS, et al. Vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalizations among adults, 2018–2019, US Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network. *J Infect Dis.* 2021;224:151–63, <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa772>.
22. Tenforde MW, Weber ZA, DeSilva MB, Stenehjem E, Yang D-H, Fireman B, et al. Vaccine effectiveness against influenza-associated urgent care, emergency department, and hospital encounters during the 2021–2022 season, VISION Network. *J Infect Dis.* 2023;228:185–95, <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiad015>.
23. Kissling E, Maurel M, Emborg H-D, Whitaker H, McMenamin J, Howard J, et al. Interim 2022/23 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2022 to January 2023. *Euro Surveill.* 2023;28, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es.2023.28.21.2300116>.
24. Soler-Font M, Aznar-Lou I, Basile L, Soldevila N, Godoy P, Martínez A, et al. Costs and factors associated with hospitalizations due to severe influenza in Catalonia (2017–2020). *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:14793, <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph192214793>.