

Original

Evolución del paciente hospitalizado con gripe durante 2016–2020 según su estado vacunal



Jacobo Martín Ramos^{a,*}, Francisco Javier Cuevas Fernández^{a,b}, Álvaro Torres Lana^{b,c} y Armando Aguirre Jaime^d

^a Gerencia de Atención Primaria de Tenerife, Servicio Canario de Salud, Santa Cruz de Tenerife, España

^b Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

^c Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Salud Pública, Servicio Canario de la Salud, Santa Cruz de Tenerife, España

^d Servicio de Apoyo a la Investigación en Cuidados, Colegio de Enfermeros de Santa Cruz de Tenerife, Santa Cruz de Tenerife, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de junio de 2024

Aceptado el 7 de septiembre de 2024

On-line el 17 de octubre de 2024

Palabras clave:

Vacuna antigripal

Paciente hospitalizado

Gravedad

RESUMEN

Introducción: la vacunación antigripal es una medida efectiva para reducir ingresos hospitalarios y mortalidad. El objetivo de este estudio es cuantificar la efectividad de la vacunación antigripal en pacientes hospitalizados por gripe para evitar su evolución a gravedad, considerando otros factores conocidos que influyen sobre esa gravedad.

Métodos: estudio transversal de las temporadas epidemiológicas gripe 2016–2017 a 2019–2020 con pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria de Tenerife diagnosticados de gripe. Se estudiaron variables demográficas y de evolución básicas. El criterio de gravedad clínica empleado es el establecido por el Centro Nacional de Epidemiología de España. Mediante regresión logística binaria multivariante se estimó el riesgo de evolución a gravedad asociado al estado vacunal antigripal.

Resultados: se recopilaron 1.416 pacientes, mujeres el 50%, mayores de 64 años el 56%, 17% con vacunación antigripal, 24% evolucionaron a gravedad, 3% fallecieron, 72% tratados con oseltamivir, 23% (IC95%: 19–27) no tratados con oseltamivir ingresaron en UCI, frente a 1,5% (IC95%: 1–2) sí tratados. Evolucionaron a gravedad el 25% (IC95%: 23–28) de no vacunados, frente al 18% (IC95%: 13–23) de vacunados. La odds ratio (OR) a evolución grave fue de 1,6 (IC95%: 1,1–2,2) para los no vacunados.

Conclusiones: el paciente hospitalizado por gripe que no ha recibido vacunación antigripal presenta más del doble de riesgo a una evolución grave de la gripe frente al correctamente vacunado. La combinación de oseltamivir y vacunación reduce en casi un quinto su ingreso en la UCI.

© 2024 Los Autores. 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/>).

Evolution of hospitalized patients with influenza during 2016–2020 according to their vaccination status

ABSTRACT

Keywords:

Influenza vaccine

Hospitalized patient

Severity

Introduction: Influenza vaccination is an effective measure to reduce hospital admissions and mortality. The objective of this study is to quantify the effectiveness of influenza vaccination in patients hospitalized for influenza to prevent its evolution to severity, considering other known factors that influence such severity.

Methods: Cross-sectional study of the 2016–2017 to 2019–2020 influenza epidemiological seasons with patients hospitalized at the Nuestra Señora de la Candelaria University Hospital in Tenerife diagnosed with influenza. Basic demographic and evolution variables were studied. The criteria for clinical severity used is that established by the Spanish National Epidemiology Center. Using multivariable binary logistic regression, the risk of progression to severity associated with influenza vaccination status was estimated.

Results: A total of 1,416 patients were collected. Of whom 50% were women, 56% older than 64 years, 17% with flu vaccination, 24% evolved to severity, 3% died, 72% treated with oseltamivir, 23% (CI95%: 19–27) not treated with oseltamivir were admitted to the ICU, compared to 1,5% (CI95%: 1–2) treated, 25% (CI95%: 23–28) of the non-vaccinated patients developed severity, compared to 18% (CI95%: 13–23) of the vaccinated. The odds ratio (OR) to severe evolution was 1,6 (CI95%: 1,1–2,2) for those not vaccinated.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jacobomartin83@gmail.com (J. Martín Ramos).

Conclusions: Patients hospitalized for influenza who have not received influenza vaccination have a more than double the risk of a serious evolution of influenza compared to correctly vaccinated patients. The combination of oseltamivir and vaccination reduces their admission to the ICU by almost a fifth.

© 2024 The Author(s). 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

La gripe es una enfermedad infecciosa que provoca pandemias mundiales, siendo responsable de miles de fallecimientos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que anualmente se producen aproximadamente 1.000 millones de casos, siendo de 3 a 5 millones graves y provocando entre 250.000 y 650.000 muertes anuales¹⁻⁴. Los costes económicos en España alcanzan los 2.152 de euros por ingreso, con un total estimado de 25.4 millones de euros^{5,6}.

El impacto de una epidemia de gripe se valora por la transmisibilidad del virus con circulación dominante, la gravedad de la enfermedad y el número de hospitalizaciones, ingresos en UCI y exceso de mortalidad que produce⁵. El retraso en el diagnóstico de la gripe se relaciona con una peor evolución clínica y el aumento de los costes^{5,6}.

La mortalidad asociada a la gripe oscila en torno al 2% en pacientes ambulatorios y al 5% en hospitalizados⁴. El desarrollo de neumonía, padecer una enfermedad crónica, ser niño o anciano, estar embarazada, fumar o ser obeso se han identificado como factores de riesgo que asociados a la gripe aumentan los ingresos hospitalarios y la mortalidad^{5,7,8}.

Se ha comprobado que la vacunación antigripal es una medida efectiva para reducir los ingresos hospitalarios y la mortalidad, lo que ha llevado a la OMS a establecer una estrategia de vacunación enfocada a lograr la cobertura inmunológica anual del 70% de la población^{1,9}. El tratamiento con oseltamivir también ha demostrado disminuir la mortalidad por gripe^{7,8}.

Con el estado actual del conocimiento, este estudio pretende corroborar la hipótesis de que la vacunación antigripal también reduce la gravedad de los pacientes hospitalizados por gripe en nuestro medio. En consonancia con esta hipótesis, su objetivo es valorar la efectividad de la vacunación antigripal en pacientes hospitalizados por gripe para evitar su evolución a gravedad, considerando otros factores que se conoce influyen sobre dicha gravedad.

Pacientes y métodos

Estudio transversal de las temporadas epidemiológicas de gripe 2016–2017, 2017–2018, 2018–2019 y 2019–2020 realizado con todos los pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC) de la isla de Tenerife diagnosticados de gripe mediante técnicas de amplificación genética (PCR), a los que mediante revisión de su historia clínica informatizada del Servicio Canario de la Salud se les registra el sexo, la edad, servicio de ingreso, diagnóstico al ingreso, tipo de gripe, tratamiento con oseltamivir, necesidad y estado vacunal antigripal según criterios establecidos en cada temporada por el Ministerio de Sanidad¹⁰, días de aislamiento por gotas, gravedad y evolución del proceso gripe. El área de influencia del HUNSC la componen el área sur de la isla de Tenerife, las islas de La Gomera y El Hierro, con una población de 507.064 personas en el año 2020.

El criterio de gravedad clínica de la gripe empleado en el estudio es el establecido por el Centro Nacional de Epidemiología de España definido como caso hospitalizado con alguna de las siguientes complicaciones: neumonía, shock séptico, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), fallo multiorgánico, ingreso en UCI o defunción⁵.

El protocolo interno establecido en el HUNSC durante el periodo de estudio contemplaba el tratamiento con oseltamivir rigiéndose por el tiempo de evolución de los síntomas, administrándose exclusivamente

a aquellos casos con menos de 48 horas de evolución. El protocolo indicaba el aislamiento por gotas durante 5 días contados desde el inicio de síntomas, salvo niños e inmunodeprimidos en los cuales se prolongaba hasta 10 días, y en pacientes de UCI según su evolución clínica.

El número de historias clínicas disponibles de los pacientes hospitalizados con gripe en el periodo 2016–2020 otorgan al estudio una potencia del 90% en pruebas de contraste de hipótesis bilaterales a un nivel de significación alfa del 5%, posibilitando la estimación de resultados en intervalos de confianza al 95%. El número de pacientes graves permitió el empleo de modelos de regresión logística binaria multivariante para estimar el riesgo a esa gravedad asociado al estado vacunal antigripal ajustado por hasta unas 30 covariables.

El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Universitario de Canarias (código CHUC_2021_85), garantizando la protección y confidencialidad de los datos personales según la Ley Orgánica 15/1999 y el Real Decreto 994/1999.

Proceso de datos

Las características de los pacientes se describen resumiéndolas, cuando conforman variables nominales con la frecuencia y frecuencia relativa de sus categorías componentes con intervalo de confianza al 95% (IC95%), y cuando son de tipo escala numérica con media (DE) previa comprobación de su normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las comparaciones de las diferentes variables entre pacientes vacunados y no vacunados, graves y no graves, e ingresados o no en la UCI se realiza empleando la prueba chi-cuadrado de Pearson, exacta de Fisher si son nominales o t-Student para grupos independientes si son de escala numérica.

Las variables que en las comparaciones anteriores alcanzaron la significación estadística $p \leq 0,10$ se introdujeron como potenciales factores explicativos de la gravedad en modelos de regresión logística binaria multivariante para estimar su correspondiente razón de ventaja (odds ratios) en intervalos de confianza al 95%.

Todas las pruebas de contraste de hipótesis empleadas son bilaterales a un nivel de significación $p \leq 0,05$, excepto para la condición de entrada a los modelos de regresión logística establecida antes, cuya finalidad es considerar posibles interacciones entre los factores y los cálculos involucrados en su ejecución. Se realizaron con ayuda del paquete estadístico para ordenador personal SPSS™ 25.0 de IBM Co® en entorno operativo Windows NT Professional.

Resultados

La muestra quedó conformada por 1.416 pacientes. En la tabla 1 se presentan sus características, con una distribución homogénea por sexos, siendo más de la mitad mayores de 64 años. De forma mayoritaria ingresaron en planta. El diagnóstico por gripe se confirmó por PCR y recibieron tratamiento con oseltamivir, entre el 58,9% en la temporada 2017–2018 y el 76,5% en la temporada 2018–2019. Una cuarta parte tuvieron una evolución grave, falleciendo el 3%. Destaca que solo el 17% estaba vacunado, teniendo un 76% de ellos criterios de vacunación según los protocolos vigentes para cada temporada. El 87% de los pacientes estuvieron en aislamiento por gotas por un periodo de hasta 5 días, con un promedio de aislamiento de 4,2 ($\pm 2,7$) días.

Tabla 1
Características de la muestra del estudio

Característica	Número de ingresos (%)
<i>Temporada</i>	
2016–2017	266 (19)
2017–2018	372 (26)
2018–2019	490 (35)
2019–2020	288 (20)
Sexo (M/H)	711 (50)/705 (50)
<i>Edad</i>	
Hasta 14 años	147 (10)
15 a 64 años	478 (34)
65 o más años	791 (56)
<i>Servicio de ingreso</i>	
UCI	107 (8)
Planta	1.309 (92)
<i>Diagnóstico al ingreso</i>	
Gripe	181 (13)
Otra enfermedad respiratoria	869 (61)
Otra enfermedad	326 (23)
No consta	40 (3)
<i>Tipo de gripe</i>	
Gripe A	1.129 (80)
Gripe B	287 (20)
<i>Tratamiento con oseltamivir (según protocolo)</i>	
Sí	1.014 (72)
No	402 (28)
Vacunado	245 (17)
No vacunado	1.171 (83)
<i>Necesidad de vacunación</i>	
Sí	1.081 (76)
No	335 (24)
<i>Gravedad</i>	
Sí	341 (24)
No	1.075 (76)
<i>Evolución del proceso gripeal</i>	
Alta al domicilio	261 (18)
Fin del aislamiento	1.113 (79)
Muerte	38 (3)
Días de aislamiento	(X/ σ) ^a 4,2/2,7

M: mujer; H: hombre.

^a(X/ σ): Media/Desviación Estándar.

La distribución de frecuencia semanal de ingresos de pacientes con gripe durante cada una de las temporadas epidemiológicas en el periodo 2016–2020 se muestra en la figura 1, en la que se observa una distribución similar comparada con los datos de incidencia de gripe del Sistema de Notificación de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) en la población general para la Comunidad Autónoma de Canarias (figs. 2 y 3).

En la tabla 2 se presentan los resultados de la evolución grave según las diferentes características del paciente y su estado vacunal. Se observa una evolución grave del 25% (IC95%: 23–28) en no vacunados, frente al 18% (IC95%: 13–23) en vacunados. Con relación al sexo y al estado vacunal, el 26% (IC95%: 23–30) de hombres no vacunados evolucionaron gravemente, frente al 17% (IC95%: 11–24) de vacunado, mientras que las mujeres presentaron en no vacunadas un 24% (IC95%: 21–28) y 19% (IC95%: 11–26) en vacunadas.

No se detectaron diferencias en los 2 grupos de edad estudiados, aunque presentaron una mayor evolución grave entre los no vacunados. En las temporadas 2018–2019 y 2019–2020 se observó una mayor evolución a gravedad entre los no vacunados, con un 25% (IC95%: 21–30) frente al 15% (IC95%: 8–23) y un 31% (IC95%: 26–37) frente al 13% (IC95%: 1–26), respectivamente. Esta tendencia se mantiene en la temporada 2018–2019 para el tipo de gripe A, con una evolución grave del 25% (IC95%: 21–30) en no vacunados, frente al 15% (IC95%: 8–23) en vacunados.

El aislamiento por gotas superior a 5 días lo requirieron el 11% (IC95%: 7–15) de los pacientes vacunados frente a 13% (IC95%: 11–15) de los no vacunados.

Al comparar los ingresos por UCI según las distintas combinaciones de edad, sexo y tratamiento con oseltamivir se apreció diferencia en que el 23% (IC95%: 19–27) de casos de los no tratados ingresaron frente al 1,5% (IC95%: 1–2) de los tratados. Las diferencias halladas entre los ingresos en UCI con la mortalidad según edad y sexo no son suficientes para descartar que el resultado sea debido al azar.

Entre los pacientes vacunados, ingresaron en UCI 18% (IC95%: 8–28) no tratados con oseltamivir, frente a 1% (IC95%: 1–2) que recibió ese tratamiento.

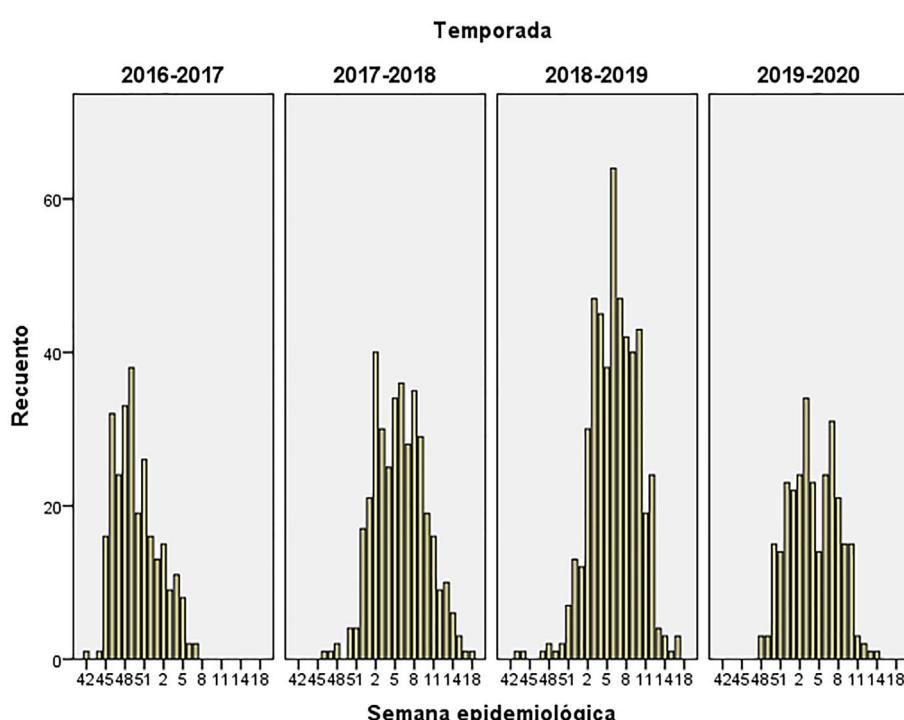


Figura 1. Distribución semanal de los ingresos hospitalarios de pacientes con gripe durante las temporadas epidemiológicas del 2016 al 2020 en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria de Tenerife.

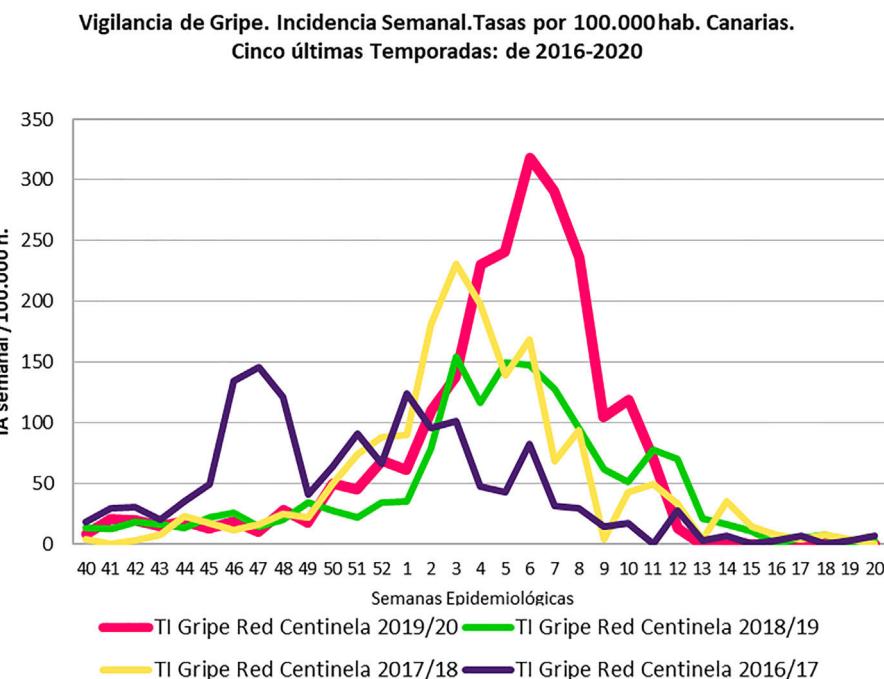


Figura 2. Vigilancia de gripe. Incidencia semanal. Tasas por 100.000 habitantes en Canarias. Temporadas 2016–2020.

Al contemplar los fallecimientos según el estado vacunal y la edad, se objetivó en el grupo de hasta 64 años, 6% (IC95%: 1–15) de fallecimientos en vacunados y 2% (IC95%: 1–3) en no vacunados y en el de mayores de 64 años, 2% (IC95%: 1–5) en los vacunados y 4% (IC95%: 2–5) en los no vacunados.

Como resultado del ajuste del modelo de regresión logística con la vacunación antigripal como potencial factor explicativo de la gravedad y al sexo, temporada y tipo de gripe, como covariables, se obtiene su convergencia a las 4 iteraciones, reteniendo solo a la vacunación como factor que explica la gravedad con un riesgo de 1,6 (IC95%: 1,1–2,2) veces más para los no vacunados.

Discusión

El resultado más relevante de este estudio es que el riesgo de una evolución grave de la gripe en el paciente hospitalizado por esa causa puede llegar a ser hasta más del doble si no está vacunado contra la gripe. Por otra parte, el riesgo de ingreso en la UCI disminuye en más de un quinto cuando se combina la vacuna con el tratamiento con oseltamivir.

En nuestro estudio, la frecuencia de pacientes que requirieron ingreso estando vacunados es inferior a lo ya publicado⁹. Esto podría deberse a múltiples factores involucrados, como son el tipo de vacuna,

DECLARACIÓN DE CASOS DE GRIPE MEDIANTE EL SISTEMA EDO. CANARIAS

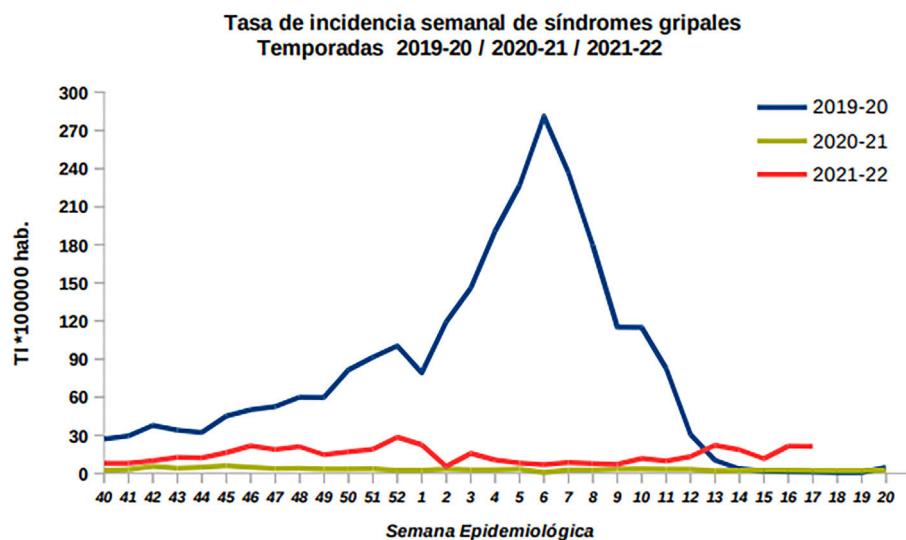


Figura 3. Datos de incidencia de gripe del Sistema de Notificación de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) en la población general para la Comunidad Autónoma de Canarias.

Tabla 2

Resultados de la comparación de diferentes características de los pacientes respecto a su evolución

Vacunados o no según la condición	n	Evolución grave n (%) ; IC95%*
Estaban vacunados: Sí/No	245/1.171	44 (18; 13-23)/297 (25; 23-28)
Necesitaban vacunación: Sí/No	238/848	41 (17; 12-22)/189 (23; 20-25)
No necesitaban vacunación: Sí/No	7/323	3 (43; -7-92)/108 (33; 28-38)
Mujeres: Sí/No	112/599	21 (19; 11-26)/146 (24; 21-28)
Hombres: Sí/No	133/572	23 (17; 11-24)/151 (26; 23-30)
Edad (15-64 años): Sí/No	42/436	9 (21; 8-34)/136 (31; 27-36)
Edad (Mayores 64 años): Sí/No	203/588	35 (17; 12-22)/119 (20; 17-23)
Mujeres (15-64 años): Sí/No	17/209	4 (24; 1-46)/63 (30; 24-36)
Mujeres (Mayores 64 años): Sí/No	95/317	17 (18; 10-26)/63 (20; 15-24)
Hombres (15-64 años): Sí/No	25/227	5 (20; 3-37)/73 (32; 26-38)
Hombres (Mayores 64 años): Sí/No	108/271	18 (17; 10-24)/56 (21; 16-26)
Temporada 2016-2017: Sí/No	48/218	11 (23; 11-35)/40 (18; 13-24)
Temporada 2017-2018: Sí/No	70/302	14 (20; 10-30)/777 (25; 21-30)
Temporada 2018-2019: Sí/No	97/393	15 (15; 8-23)/99 (25; 21-30)
Temporada 2019-2020: Sí/No	30/258	4 (13; 1-26)/81 (31; 26-37)
Gripe A Temporada 2016-2017: Sí/No	46/204	9 (20; 8-31)/36 (18; 12-23)
Gripe B Temporada 2016-2017: Sí/No	2/14	2 (100; -)/4 (29; 2-56)
Gripe A Temporada 2017-2018: Sí/No	24/137	2 (8; 4-20)/34 (25; 17-32)
Gripe B Temporada 2017-2018: Sí/No	46/165	12 (26; 13-39)/43 (26; 19-33)
Gripe A Temporada 2018-2019: Sí/No	97/389	15 (15; 8-23)/98 (25; 21-30)
Gripe A Temporada 2019-2020: Sí/No	26/206	4 (15; 1-30)/62 (30; 24-36)
Gripe B Temporada 2019-2020: Sí/No	4/52	0 (0; -)/19 (37; 23-50)

* Frecuencia relativa al total del grupo de la característica comparada con la prueba chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher.

la situación basal y el subtipo de gripe circulante según la temporada. En cambio, sí coincide con lo ya conocido con respecto a que no existen diferencias según el sexo⁷, la homogeneidad por edad¹¹ y la relación con el tratamiento con oseltamivir^{4,12}, lo que da consistencia a los resultados del presente estudio.

En las [figuras 2 y 3](#) se aprecia que la incidencia máxima de gripe en la población general se alcanzó en la semana 47 de la temporada 2016-2017, en la semana 3 de la temporada 2017-2018, en la 3 y 6 de la temporada 2018-2019 y en la semana 6 de la temporada 2019-2020, con una mayor incidencia en esta última¹³. La distribución de los casos hospitalizados entre las 4 temporadas estudiadas es irregular, pero concuerda con el comportamiento de la gravedad a nivel nacional según los informes de vigilancia epidemiológica de fin de temporada publicados por el Instituto de Salud Carlos III¹⁴.

Sin embargo, en las temporadas 2020-2021 y 2021-2022, el comportamiento epidémico de la gripe se ha visto muy afectado por la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2 y las medidas adoptadas para la contención de su difusión, lo que ha contribuido a que la propagación y magnitud de la gripe en dichas temporadas sean anómalas en comparación con las anteriores¹⁵. En la temporada 2019-2020, las hospitalizaciones en Canarias fueron inferiores a las de la media nacional, con una tasa acumulada de gripe confirmada por técnicas de amplificación genética (PCR) de 30,88 frente a la de toda España de 59,9/100.000 habitantes y en casos graves con un 11,61 frente al 17,7/100.000 habitantes, pero con una letalidad del 14,4% frente al 13,1%, respectivamente¹³.

En nuestro estudio, alrededor de 9 de cada 10 pacientes tuvieron un aislamiento por gotas de hasta 5 días, lo que coincide con la duración media de aislamiento por gripe en España⁵.

La distribución de los pacientes hospitalizados en el HUNSC durante el periodo de estudio concuerda, en el sexo pero no en la edad, con lo observado en el periodo en la población general canaria, según los informes de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) en las temporadas contenidas en este periodo⁹. En la población general, el grupo de mayor incidencia de gripe fue el de edad comprendida entre los 0 y 14 años, mientras en nuestro estudio la mayoría de ingresos por esta causa se produjo en el grupo de mayores

de 64 años. Esta discrepancia podría atribuirse a una mayor fragilidad en este grupo.

Los casos hospitalizados que han evolucionado gravemente corresponden en su mayoría al tipo A de gripe en todas las temporadas estudiadas y el que solo alcance la significación estadística en la temporada 2018-2019 se podría justificar por el pequeño tamaño muestral de los pacientes vacunados que tuvieron una evolución grave.

Aunque el tratamiento con oseltamivir ha demostrado ser beneficioso, en nuestro estudio, se detecta un elevado porcentaje de pacientes no tratados con este fármaco respecto a otras publicaciones^{11,16,17}, aspecto sobre el que se ha hecho énfasis en otras series¹⁸. Una posible explicación del bajo uso de este fármaco podría deberse a que el protocolo de actuación del HUNSC en el periodo de estudio establecía que los pacientes se tratarían con oseltamivir si llevaban menos de 48 horas de evolución desde el inicio de los síntomas.

A pesar de estar ampliamente documentada una menor evolución a la gravedad del proceso en los pacientes hospitalizados vacunados frente a gripe^{8,18-20}, en nuestro estudio hemos detectado un elevado porcentaje de pacientes que no lo estaban tanto, teniendo indicación para ello por ser mayores de 64 años^{11,21-23}, como en los más jóvenes. Nuestros resultados respecto a gravedad en la evolución de los pacientes ingresados por gripe concuerdan con los publicados por el Instituto Carlos III, aunque son inferiores para mortalidad¹⁴. El que solo se hayan detectado en los hombres diferencias en la evolución grave según el estado vacunal puede atribuirse al pequeño tamaño muestral. Mejorar la tasa de diagnóstico precoz de la gripe podría reforzar la percepción individual de la enfermedad, contribuyendo a aumentar el porcentaje de vacunación antigripal en futuras campañas⁹, aunque es necesario reconocer que su efectividad puede verse comprometida por circunstancias como la variación de la cepa predominante en la temporada, la edad, vacunación previa y estado inmunológico del paciente, pudiendo dar lugar a sujetos hospitalizados vacunados con manifestaciones clínicas que evolucionen a estados graves²¹.

Nuestro estudio está afectado por varias limitaciones. La primera de ellas es que el trabajo se circunscribió a un solo hospital, lo que podría restringir la inferencia generalizadora de sus resultados, siendo necesarios otros estudios que la corroboren. La segunda es que no se ha tenido en cuenta la comorbilidad de los pacientes, pero los criterios de gravedad considerados permiten las comparaciones con otros estudios. Además, como nuestro estudio no tiene una selección aleatoria de pacientes, podríamos asumir que la incertidumbre es mayor que la reflejada por los intervalos IC del 95%. Otra limitación es que se trata de un estudio de corte transversal, pero la información utilizada había sido recogida de manera exhaustiva.

Tomando en consideración las limitaciones antes expuestas, los resultados de este estudio apuntan a un aumento considerable del riesgo de una evolución grave de la gripe en el paciente hospitalizado por esta y que no ha recibido la vacunación antigripal de la temporada y, por otro lado, a que la administración de oseltamivir combinado con la vacuna antigripal reduce sustancialmente su ingreso en la UCI.

Consideraciones éticas

Confirmamos que cualquier aspecto del trabajo cubierto en este manuscrito que haya involucrado a pacientes humanos se ha realizado con la aprobación ética de todos los organismos relevantes y que dichas aprobaciones se reconocen en el manuscrito (CHUC_2021_85 versión 3.^a, de 15 de marzo de 2022).

Financiación

Esta investigación no ha recibido subvenciones específicas de organismos públicos, privados ni de entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global Influenza Strategy 2019-2030. World Health Organization; 2019 [consultado 06 May 2024]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184>.
2. Soldevila N, Acosta L, Martínez A, Godoy P, Torner N, Rius C, et al. Behavior of hospitalized severe influenza cases according to the outcome variable in Catalonia, Spain, during the 2017-2018 season [published correction appears in Sci Rep. 2021 Oct 12;11(1):20566]. *Sci Rep.* 2021;11(1):13587. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92895-5>.
3. Martínez A, Soldevila N, Romero-Tamarit A, Torner N, Godoy P, Rius C, et al. Risk factors associated with severe outcomes in adult hospitalized patients according to influenza type and subtype. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210353N. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210353>.
4. Pawelka E, Karolyi M, Daller S, Kaczmarek C, Laferl H, Niculescu I, et al. Influenza virus infection: an approach to identify predictors for in-hospital and 90-day mortality from patients in Vienna during the season 2017/18. *Infection.* 2020;48(1):51–6. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01335-0>.
5. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Guía para la evaluación de la gravedad de las epidemias y pandemias de gripe en España. [consultado 06 May 2024]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/GUIAS/Guia_Evaluacion_Gravedad_Epidemias_Gripe_28Marzo2019.pdf.
6. Álvarez-Lerma F, Marín-Corral J, Vila C, Ramón Masclans J, Javier González de Molina F, Martín Loeches I, et al. Delay in diagnosis of influenza A (H1N1)pdm09 virus infection in critically ill patients and impact on clinical outcome. *Crit Care.* 2016;20(1):337. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1512-1>.
7. Karolyi M, Pawelka E, Kelani H, Funk GC, Lindner B, Porpaczy C, et al. Gender differences and influenza-associated mortality in hospitalized influenza A patients during the 2018/19 season. *Infection.* 2021;49(1):103–10. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01537-x>.
8. Chow Ej, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care.* 2019;23(1):214. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2491-9>.
9. Tubiana S, Launay O, Galtier F, Tattevin P, Postile D, Vanhemse P, et al. Attitudes, knowledge, and willingness to be vaccinated against seasonal influenza among patients hospitalized with influenza-like-illness: impact of diagnostic testing. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(4):851–7. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1674598>.
10. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. [consultado 06 May 2024]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/gripe/Historico_RecomendacionesVacunacion.htm.
11. Cheng AC, Brown S, Waterer G, Holmes M, Senenayake S, D. Friedman N, et al. Influenza epidemiology, vaccine coverage and vaccine effectiveness in sentinel Australian hospitals in 2012: the Influenza Complications Alert Network (FluCAN). *Commun Dis Intell Q Rep.* 2013;37(3):E246–52.
12. Domínguez A, Romero-Tamarit A, Soldevila N, Godoy P, Jané M, Martínez A, et al. Effectiveness of antiviral treatment in preventing death in severe hospitalised influenza cases over six seasons. *Epidemiol Infect.* 2018;146(7):799–808. <https://doi.org/10.1017/S0950268818000663>.
13. Servicio Canario de la Salud. Dirección General de Salud Pública. Servicio de Epidemiología y Prevención. Informes de vigilancia de la gripe en Canarias. [consultado 06 May 2024]. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/listImagenes.jsp?idDocumento=b9681b7f-7286-11e5-9f30-2f31e8f42c22&idCarpetas=c60bd3e4-a9a3-11dd-b574-dd4e320f085c>.
14. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Informes de Vigilancia de la Gripe en España. [consultado 06 May 2024]. Disponible en: <https://vgripe.isciii.es/inicio.do>.
15. Khanolkar RA, Trajkovski A, Agarwal A, Pauls MA, Lang ES. Emerging evidence for non-pharmacologic interventions in reducing the burden of respiratory illnesses. *Intern Emerg Med.* 2022;17(3):639–44. <https://doi.org/10.1007/s11739-022-02932-y>.
16. Instituto de Salud Carlos III. Protocolos de la Red Nacional De Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia de la Gripe. [consultado 06 May 2024]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Gripe.pdf>.
17. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Guía de procedimientos para la vigilancia de gripe en España. [consultado 06 May 2024]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/GUIAS/Gu%C3%A1da%20de%20procedimientos%20para%20la%20vigilancia%20de%20gripe%20en%20Espa%C3%B1a%20de%20marzo%202019.pdf>.
18. Gavigan P, McCullers JA. Influenza: annual seasonal severity. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(1):112–8. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000712>.
19. Santos-Sancho JM, Jimenez-Trujillo I, Hernández-Barrera V, López-de Andrés A, Carrasco-Garrido P, Ortega- Molina P, et al. Influenza vaccination coverage and uptake predictors among Spanish adults suffering COPD. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(7):938–45. <https://doi.org/10.4161/hv.20204>.
20. 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(43):1700732. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.43.1700732>.
21. Bekkati-Berkani R, Romano-Mazzotti L. Understanding the unique characteristics of seasonal influenza illness to improve vaccine uptake in the US. *Vaccine.* 2018;36(48):7276–85. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.027>.
22. Domínguez A, Soldevila N, Toledo D, Godoy P, Castilla J, Force L, et al. Factors associated with influenza vaccination of hospitalized elderly patients in Spain. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147931>.
23. Olmedo Lucerón C, Limia Sánchez A, Santamarina C. La confianza en la vacunación frente a la gripe en España: Discursos y actitudes reticentes en población general y profesionales sanitarios [Vaccination confidence against influenza in Spain: reasons of hesitancy discourses and attitudes in general population and healthcare workers.]. *Rev Esp Salud Pública.* 2021;95:e202103058.