
TRABAJO FIN DE GRADO

Valoración de la efectividad de la vacuna antigripal en la temporada 2017/18 en el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

AUTORAS: *Meenakshi Samtani Chattani*

Paula Reyes González - Casanova

TUTOR: *Dr. Álvaro Torres Lana*

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Medicina Preventiva y Salud Pública, Toxicología, Medicina Legal y Forense y Parasitología. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública.

Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.

1. RESUMEN	3
2. JUSTIFICACIÓN.....	5
3. INTRODUCCIÓN	6
4. HIPÓTESIS.....	19
5. OBJETIVO	20
6. MATERIAL Y MÉTODO	21
7. RESULTADOS	24
8. DISCUSIÓN	33
9. CONCLUSIÓN	37
10. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO REALIZANDO EL TFG?.....	38
11. BIBLIOGRAFÍA	39



1. RESUMEN

La gripe es una enfermedad con elevada morbimortalidad, según el Instituto de Salud Carlos III. En mayores de 64 años la incidencia acumulada en 2017-2018 fue de 1163 casos/100.000 habitantes. En la misma temporada en Canarias se notificaron 302 casos graves, de los cuales 32,1% ingresaron en UCI y 12,3% fallecieron, con mayor proporción en mayores de 64 años con factores de riesgo.

Las campañas de vacunación tienen como objetivo prevenir casos graves y muerte por gripe. La efectividad vacunal varía según factores como grado de concordancia entre cepas vacunales y circulantes, edad, estado inmunológico y presencia de memoria inmunológica. Por ello, la evaluación de la efectividad vacunal está justificada.

Objetivo: medir la efectividad de la vacuna antigripal de la temporada 2017/18, a través de los pacientes que acuden a urgencias del CHUNSC.

Método: estudio de casos confirmados por laboratorio y controles con test negativo

Resultados: de los 572 pacientes del estudio, en el 39,5% se confirmó virus influenza con predominio del B (60,6%). El resultado con test (+) entre los vacunados fue un 34% frente al 42% en los no vacunados. La relación entre el estado de vacunación y el tipo de virus identificado fue significativa con una $p < 0,05$. La efectividad vacunal fue de 29,1%.

Conclusión: Se demostró una menor efectividad de la vacuna cuando el agente etiológico fue el virus B, pero las limitaciones del estudio no permiten confirmar la efectividad global de la vacuna. La baja cobertura de vacunación en los mayores de 60 años sigue siendo un reto para la Salud Pública.

Palabras claves: efectividad vacunal, gripe, virus influenza, casos y controles test negativo

ABSTRACT

The National Health Institute Carlos III identifies influenza like a disease with high morbimortality. The cumulative incidence for people older than 64 years in 2017-2018 was 1163 cases per-100,000 inhabitants. In the same season, 302 serious cases were reported in the Canary Islands, of which 32.1% were admitted into the ICU and 12.3% died, with a greater proportion in those over 64 years of age and risk factors associated.

The main objective of the vaccination campaign is to prevent severe cases and death caused by influenza. The vaccination effectiveness varies due to factors such as correspondence between vaccine and circulating strains, age, immunological state and memory. Therefore, the evaluation of vaccine effectiveness is justified.

Objectives: to measure the influenza vaccine effectiveness of the 2017/18 season in our environment through patients that used the CHUNSC emergency department.

Method: laboratory confirmed cases and negative test controls study.

Results: of the 572 patients in the study, influenza was confirmed in 39.5% with predominance of B (60.6%). The result with (+) test among the vaccinated was 34% compared to 42% in the unvaccinated. The relation between the vaccination status and the virus type was significant with $p < 0.05$. The vaccine effectiveness was 29.1%.

Conclusion: A lower effectiveness of the vaccine was demonstrated when the etiological agent was the B virus, but the limitations of the study do not allow confirming the overall effectiveness of the vaccine. The low coverage of vaccination in those over 60 years remains a challenge for Public Health.

Key words: vaccine effectiveness, influenza, influenzavirus, case-control with negative test.

2. JUSTIFICACIÓN

La alta difusión y el impacto del virus de la gripe en la población explican la elevada morbimortalidad de esta enfermedad en nuestro medio según el Instituto de Salud Carlos III. Por ello, existe una estrecha vigilancia epidemiológica nacional y en todas las comunidades autónomas, convirtiendo la gripe en una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) según su modo de transmisión.

Gracias a esto, es posible notificar los brotes epidémicos de gripe, los casos graves hospitalizados confirmados (incidencia acumulada más alta desde la pandemia de 2009) y la mortalidad relacionada con estos casos. En Canarias fueron notificados 302 casos graves para la temporada 2017-18, de los cuales 32,1% ingresaron en UCI y 12,3% fallecieron.

Los estudios relacionados con la evaluación de la efectividad de la vacuna antigripal para la temporada 2017-18 de casos confirmados de gripe suponen, por tanto, una gran importancia para establecer recomendaciones de la vacunación, decidir sobre las estrategias de vacunación en la población mediante campañas que prevengan casos graves y muerte por gripe e identificar factores por los que puede variar la efectividad de la vacuna de una temporada a otra.

Por todo lo expuesto anteriormente, este estudio pretende evaluar la efectividad de la vacuna antigripal en casos confirmados de gripe que acuden al servicio de urgencias del Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria (CHUNSC).

3. INTRODUCCIÓN

Los virus influenza pertenecen a la familia Orthomyxoviridae. Esta se divide en cuatro géneros, pero desde un punto de vista epidemiológico y clínico solo tienen importancia el Influenzavirus A y el Influenzavirus B, responsables de la gripe pandémica y estacional.

En cuanto a su composición y estructura, estos ARN-virus segmentados y monocatenarios en sentido negativo con un diámetro de 80-120nm se caracterizan por presentar una membrana lipídica pleomórfica procedente de la célula huésped en la que se replican, generalmente esférica, con proyecciones en su superficie que se corresponden con dos glicoproteínas, la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N), además de poseer una pequeña cantidad de proteína M2. Contiene, asimismo, el interior del virión, otras proteínas estructurales como la nucleoproteína (NP) cuya unión con el ARN viral conforma la RNP, las polimerasas PB2, PB1, PA y la proteína matriz (M1) que da estabilidad a la membrana. Son codificadas cada una de ellas por un segmento de ARN de los 8 que presenta e intervienen con funciones específicas en la síntesis de ARN, en la regulación de la expresión viral y en la infectividad entre otras.

La nucleoproteína (NP) y la proteína matriz (M1) poseen especificidad de tipo, por lo que son utilizadas en la clasificación de estos virus en A y B. Por otro lado, los virus Influenza A, cuyo principal reservorio son las aves acuáticas, se subdividen teniendo en cuenta las dos glicoproteínas de superficie, la H y la N, dando lugar a subtipos según la combinación de las 18 H con la 9 N aisladas actualmente.

Respecto a la hemaglutinina, su nombre procede de su propiedad de aglutinar glóbulos rojos. Es la responsable de la unión del virión a los receptores de las células susceptibles facilitando su penetración, por lo que juega un papel esencial en la infectividad viral, siendo el principal determinante antigénico contra el que va dirigida la respuesta inmune neutralizante. Es un trímero y cada una de sus subunidades está formada por dos regiones, la cadena HA1 (contiene el sitio de unión del receptor y los determinantes antigénicos) y HA2 (responsable de la fusión a la membrana), siendo un requisito que ambas estén escindidas para que las partículas virales sean infectantes. La H se une a su receptor de membrana, el ácido siálico (ácido N-acetil-neuramínico), que se localiza en distintos lugares en función de la especie a la

que infecta el virus. Puede encontrarse en la mucosa respiratoria, la mucosa gastrointestinal, el endotelio, el miocardio y el cerebro. La HA se une a través de la galactosa, formando un enlace $\alpha 2,6$ en el epitelio respiratorio del tracto superior de los humanos, mientras que el enlace $\alpha 2,3$ se forma en el epitelio intestinal de las aves. Esto explica la especificidad entre huéspedes, que favorecen la penetración en la célula a través del mecanismo de fusión, lo que se realiza a través de la endocitosis mediada por clatrina, pero también se han descrito entradas no mediadas por clatrina o a través de macropinocitosis (Matsuoka, 2013). Los análisis que se han realizado de las variantes del virus han identificado cinco sitios antigénicos (A, B, C, D, E) sobre la molécula de H, lo que favorece mutaciones y la aparición de nuevas cepas.

La neuraminidasa, por otro lado, actúa como una enzima (hidrolasa) que escinde la hemaglutinina del ácido siálico facilitando la salida de los viriones de la célula infectada. Además, es imprescindible para que se produzca la fragmentación de la H durante la infección por las proteasas celulares, es importante como antígeno y tiene, al igual que la H, una alta variabilidad antigénica.

El virus influenza B tiene dos proteínas diferentes en su membrana, NB (un canal iónico) y BM2 (un transportador de protones fundamental en el proceso de recubrimiento).

Ambos virus son difíciles de diferenciar y provocan el mismo espectro de enfermedad. Sin embargo, el virus influenza tipo A, cuyo principal reservorio son las aves acuáticas, puede infectar, además, un largo conjunto de aves, caballos, cerdos además de al ser humano, mientras que el tipo B infecta a este último solamente, no siendo responsable de pandemias debido a la limitación en cuanto a los huéspedes que infecta, dificultando de esta manera las mutaciones y los cambios en su material genético. (Hatta, 2003)

Los virus se replican a través de la ARN polimerasa, que carece de la capacidad de autocorrección, por lo que son frecuentes los errores que ocurren durante la misma. Esto da lugar a mutaciones diversas (también llamadas variantes) que condicionan diferentes cuasiespecies dentro de la población de estos virus. Se adaptan, así, las variantes selectivas al medio ambiente que les rodea. (Hsu AC, 2018)

Además, se ha observado reordenamiento genético debido a la estructura segmentada del virus influenza. Esto facilita el intercambio de material genético entre diferentes cepas que infectan a la misma célula. Debido a la gran cantidad de huéspedes que pueden ser infectados por estos virus, especialmente el virus A, el reordenamiento genético da lugar a subtipos antigénicos que son nuevos para la población humana.

Por tanto, el reordenamiento produce diferentes variantes antigénicas provocando una modificación rápida en la antigenicidad del virus, variaciones mayores, mientras que las mutaciones inducen un cambio más lento y gradual (variaciones menores) (Johnson, 2017)

Es decir, en el salto antigénico mayor se produce un cambio en uno o en ambos antígenos de superficie del virus, apareciendo una H nueva acompañada o no de una nueva N, por lo que aparece otro subtipo, provocando una pandemia. En cambio, las variaciones menores se originan dentro de un mismo subtipo, apareciendo una cepa nueva de este, siendo ocasionadas por mutaciones puntuales en los determinantes antigénicos del virus, lo que da lugar a ciertas resistencias a los anticuerpos que ya existen en la población ante un determinado subtipo.

La replicación de los virus influenza es muy rápida, pasando solo 6 horas desde que penetra en la célula hasta que se producen nuevos viriones. La infectividad depende de la temperatura, el pH, la salinidad del agua y la radiación ultravioleta. Los virus de la gripe aviar sobreviven en secreciones y heces de sus huéspedes hasta cuatro semanas, aunque es muy poco común que los seres humanos se infecten directamente por virus de la gripe aviar, requiriendo de un huésped intermediario donde el virus se adapta y da lugar a variantes capaces de transmitirse a los humanos.

Los cambios menores tienen lugar en aquellos virus que pertenecen a la misma familia, por tanto, son muy parecidos entre ellos desde el punto de vista antigénico. Estas pequeñas modificaciones genéticas son las que condicionan la reinfección, aunque a veces el sistema inmune es capaz de reconocer los cambios y actúa frente a ellos (protección cruzada).

Por un lado, estos cambios pueden acumularse en el tiempo y dar lugar a cambios antigénicos más importantes (alejados de la familia). El sistema inmune puede no reconocerlos debido a que no tiene los anticuerpos correspondientes frente a ese virus mutado y se puede enfermar de nuevo. Ocurren al tiempo que el virus se replica y son continuos, siendo los responsables

de las epidemias anuales. Esto explica la razón por la que se revisan los componentes de la vacuna de forma anual.

Los cambios mayores, por otro lado, son cambios bruscos que ocurren en los virus influenza A que afectan a las glicoproteínas de membrana debido a un reordenamiento genético. En este caso, la mayoría de la gente carecerá de anticuerpos frente al nuevo virus formado y la probabilidad de infectarse será mayor. En el año 2009, el H1N1 condicionó la aparición de una pandemia por la escasa protección frente a este virus en la población. Estos cambios, a diferencia de los menores, ocurren de forma menos frecuente y solo tienen lugar en el tipo A (CDC, 2017).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la nomenclatura del virus de la gripe se realiza consignando las siguientes características: tipo (según especificidad antigénica de la nucleoproteína y la proteína matriz-M1), huésped de origen (no se indica para los aislamientos humanos), origen geográfico, número de registro de la cepa y año del aislamiento. Para el virus de influenza tipo A, se señala al final entre paréntesis, las características antigénicas de la hemaglutinina y la neuraminidasa (OMS 2018). Los virus influenza B no se dividen en subtipos, pero pueden dividirse en linajes y cepas.

El virus de la gripe produce infección respiratoria con repercusión sistémica importante. Se difunden por contacto directo, por el aire a través de gotitas de secreción que se producen al estornudar, toser o hablar a menos de un metro de la persona sana, ingresando en el organismo por la nariz y la boca. Se pueden transmitir desde 24 horas antes del comienzo de los síntomas hasta 7 días tras el inicio (en niños e inmunodeprimidos, 21 días). Su periodo de incubación es normalmente de 1-4 días.

La duración del cuadro es aproximadamente de una semana, apareciendo los síntomas súbitamente sin pródromos, presentando en los primeros días clínica sistémica que predomina sobre la respiratoria, como escalofríos, fiebre de 1-5 días (38-41°C), cefalea, mialgias, malestar general, pudiendo llegar si se complica a síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y sepsis. También muestra síntomas respiratorios como congestión nasal, dolor de garganta, disfonía, tos, roncus y síntomas oculares como fotofobia e irritación conjuntival.

Tras la infección por el virus gripal la inmunidad que se adquiere es específica y depende fundamentalmente de la inmunidad humoral frente a los antígenos superficiales que genera. En la respuesta inmune primaria, se producen IgM (alcanzan el pico en la segunda semana) e IgA. Los anticuerpos IgG alcanzan su máxima concentración una semana más tarde, pero con un efecto más duradero. El papel de las inmunoglobulinas es fundamental en una nueva infección, ya que la respuesta primaria en la gripe es muy limitada debido a su corto periodo de incubación.

La primoinfección produce memoria inmunológica y protege frente a antígenos que sean comunes al mismo subtipo, frente a la cepa o frente al mismo virus que la produjo. Sin embargo, las variaciones puntuales que se van produciendo limitan la duración de esta según la importancia de las mutaciones. Si se produce un cambio mayor se ocasiona una nueva respuesta primaria.

En cuanto a la inmunidad celular, juega un papel importante en la patogenia y en la recuperación de la enfermedad. Cabe destacar el papel de los linfocitos T helper como colaboradores y activadores de la respuesta humoral; así como los linfocitos T citotóxicos, el interferón y las células NK.

Debido a las características del virus y su impacto en la morbimortalidad se ha desarrollado un sistema de vigilancia específico para esta. El Sistema de Vigilancia de la gripe en España, a su vez integrado en la Red de Vigilancia Europea, utiliza diferentes sistemas y fuentes de información, lo que permite tener una visión de su comportamiento y conocer los virus circulantes con la finalidad de planificar actuaciones y establecer la composición de las vacunas.

Su forma de presentación es en brotes epidémicos de mayor o menor importancia, durante los meses fríos, como consecuencia de las variaciones menores de los virus A y B o en forma de pandemias debidas a variaciones mayores en el virus A. El periodo de vigilancia abarca desde la semana 40 de un año a la 20 del siguiente.

A nivel nacional, en la temporada 2017-18, según el informe del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, se superó en la semana 50 del 2017 el umbral establecido para la gripe (55,7 casos/100.000 habitantes) llegándose al pico máximo de incidencia en la semana 3 del 2018 con una tasa de 277,41 casos por 100.000 habitantes. El

*Valoración de la efectividad de la vacuna antigripal en la temporada 2017/18 en el Hospital
Universitario Nuestra Señora de la Candelaria*

nivel de intensidad de la actividad gripal globalmente se consideró moderado, siendo los menores de 15 años el grupo de edad más afectado y dentro de estos con una tasa máxima de incidencia semanal de gripe de 681,5 casos/100.000 los niños de 0 a 4 años. Sin embargo, si se analiza el grupo de mayores de 64 años su tasa de incidencia acumulada es la más alta respecto a temporadas anteriores (1163/100.000 habitantes).

En cuanto a los virus circulantes en el estado detectados por la red centinela, se han identificado un 59% de virus B, caracterizado como B/Yamagata (linaje no incluido en la en la vacuna de este año), y un 41,5% del A, entre los subtipados de este último el 59% fue A (H3N2). Esto contrasta con la temporada anterior (2016-17) que estuvo asociada predominantemente con el virus A (H3N2), siguiendo el mismo patrón la región europea de la OMS, Canadá y EE. UU.

Se notificaron 27 brotes confirmados de gripe, de los que 22 se dieron en instituciones geriátricas, uno en una institución sanitaria y otro en una residencia de larga estancia.

Con relación a los casos graves hospitalizados el mayor número estuvo entre los mayores de 64 años con predominio del virus A (H3N2), concentrándose las defunciones fundamentalmente en este grupo de edad (85%). Un 88% de los pacientes tenía factores de riesgo de complicaciones de gripe, aumentado a un 98% en el caso de los fallecidos.

La Comunidad Autónoma de Canarias forma parte de la Red Española de Vigilancia de la gripe, a través del sistema EDO (Enfermedad de Declaración Obligatoria), con participación de médicos de familia y pediatras de Atención Primaria; de la Red Centinela Canaria, con recogida de muestra para procesamiento posterior e identificación de virus, y emisión subsiguiente de informes semanales; así como con la vigilancia de los casos graves hospitalizados confirmados de gripe.

Según el informe de Vigilancia de la Gripe de la Dirección General de Salud Pública, en Canarias, se superó en la semana 2 del 2018 el umbral establecido para la gripe (115,65 casos por 100.000 habitantes). La máxima actividad gripal se registró en la semana 3 (181,6 casos por 100.000 habitantes) siendo mayor a la registrada en la temporada anterior la cual se anticipó en la onda epidémica con un pico máximo en la semana 48. La mayor incidencia se observó en el grupo de 5 a 14 años, aunque los casos más graves fueron en mayores de 64

años y menores de 5. El nivel de actividad gripal fue moderado con predominio del virus B en las primeras semanas y de A (H3N2 y H1N1) en las últimas.

En esta temporada se notificaron 3 brotes de gripe, 2 en instituciones geriátricas. Se cuantifican 302 casos graves, de los cuales el 32,1% ingresaron en UCI y 12,3% fallecieron, con una mayor proporción de casos en los mayores de 64 años. Los factores de riesgo más frecuentes fueron, por orden de frecuencia, la enfermedad cardiovascular crónica, la diabetes y la enfermedad pulmonar. Únicamente estaban vacunados el 24,2% de los casos en los que estaba indicada la vacunación.

Por tanto, la infección de la gripe se considera importante. Presenta una alta morbilidad, especialmente en jóvenes, y una elevada mortalidad en ancianos, niños menores de dos años, personas con neumopatías, insuficiencia renal, cardiopatías, enfermedad metabólica, inmunodeficiencias, obesidad mórbida y en embarazadas.

La principal arma de prevención de la que se dispone hoy en día es la vacuna antigripal, siendo imprescindible no solo para reducir la posibilidad de contraer y transmitir la infección, sino también para prevenir las complicaciones y disminuir las defunciones en especial en las personas mayores y grupos de riesgo. Por tanto, estos serán la población diana a la que van dirigidas las campañas de vacunación.

Las vacunas para el hemisferio norte se fabrican según las recomendaciones anuales de la OMS, que determina los antígenos que debe de tener y las cepas que predice que van a circular 6 meses después. Pueden ser trivalentes o tetravalentes.

La vacuna recomendada por la OMS para el año 2017-2018 debía estar formada como mínimo por las tres primeras cepas citadas a continuación (vacuna trivalente), pero también se fabricó otra vacuna con una cepa de más (tetravalente) para complementarla, siendo esta de uso opcional. Las cepas que se incluyeron son:

- cepa análoga a A/ Michigan/ 45/ 2015 (H1N1) PDM 09
- cepa análoga a A/ Hong Kong / 4801 /2014 (H3N2)
- cepa análoga a B/ Brisbane/ 60 /2008 (linaje Victoria)
- cepa análoga a B/ Phuket/ 3073/ 2013 (linaje Yamagata), solo en la vacuna tetravalente

Las vacunas administradas en España son inactivas. Estas tienen dos formas de presentación, las enteras, que están prácticamente en desuso, y las formadas por una fracción antigénica, preferibles hoy en día, siendo importante seleccionar correctamente el antígeno para que genere una inmunidad de buena calidad que proteja contra el virus circulante.

Las vacunas inactivadas de administración intramuscular pueden ser de:

- Virus fraccionados: se producen por la ruptura por medio de disolventes de la membrana lipídica del virus, realizándose un proceso de purificación de los componentes antigénicos protectores, los antígenos H y N, e incluyendo también proteínas, lípidos y ARN viral.
- Subunidades: llevan solo los antígenos de superficie inmunizantes purificados, H y N, por lo que su reactogenicidad es muy baja.
- Subunidades adyuvadas: son vacunas de subunidades en las cuales se ha potenciado su efecto por la adición de un adyuvante, MF59. Tienen la ventaja que en las personas mayores aumenta su inmunogenicidad. Se administra solo en adultos.
- Subunidades virosómicas: son subunidades adyuvadas que utilizan partículas similares a la cápsula viral (virosomas), integrándose los antígenos protectores (H y N).

Esta vacuna, además, presenta un riesgo muy bajo de padecer efectos secundarios o reacciones alérgicas, siendo el más frecuente el dolor en el lugar del pinchazo, durando en torno a 2 días. Los niños que no han estado expuestos anteriormente al virus de la gripe pueden presentar fiebre y malestar general tras su administración, empezando a las 6-12 horas de la inyección y desapareciendo entre uno y dos días después. Además, no está contraindicada (salvo la vacuna atenuada intranasal) en inmunodeprimidos, pues se trata de una vacuna inactiva y por ello no existe riesgo de proliferación incontrolada del virus, aunque puede tener una respuesta inmune menor. Tampoco se encuentra contraindicada en el embarazo ni durante la lactancia materna (Fisterra, Guía Clínica v. antigripal, 2018).

Sin embargo, determinadas personas rechazan las vacunas por falsas ideas que tienen sobre ellas, pues algunas piensan que su administración es la causante de la enfermedad y otros consideran que no se trata de una patología tan grave. También puede ocurrir por un diagnóstico erróneo debido al alto número de patógenos que pueden dar síntomas similares a

los de la gripe y piensen que no les protege o porque algunas de las personas vacunadas pueden enfermar realmente.

Según el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social se debe de vacunar a las personas de riesgo elevado, incluyéndose en esta categoría como primer escalón a los mayores de 60 años, institucionalizados en geriátricos, así como los que presentan diabetes, hemopatías, cardiopatías, neumopatías, insuficiencia renal, están en tratamiento prolongado de AAS, además de embarazadas, obesos (IMC>40) y niños con más de dos desviaciones estándar por encima del peso ideal. El segundo escalón lo constituyen las personas que pueden transmitir la gripe a los de riesgo elevado (sanitarios, empleados en centros geriátricos, miembros del núcleo familiar de alguna persona de riesgo, incluido los niños). El tercer escalón hace referencia al grupo de personas que se encargan de facilitar la convivencia de la sociedad (policías, bomberos, ejército...). Como no se vacuna a toda la población, no se puede evitar la difusión de la enfermedad, por lo que el objetivo fundamental de esta es prevenir que aparezcan casos graves y muerte por gripe.

En la ORDEN de 20 de febrero de 2015 de la Consejería de Sanidad (BOC 27 de febrero de 2015) por la que se aprueba el Calendario Vacunal Sistemático del Adulto de la Comunidad Autónoma Canaria, incluye la vacunación de la gripe anual para todos los mayores de 65 años y grupos de riesgo menores de esta edad.

Considerando que la temporada de la gripe estacional abarca normalmente los meses de diciembre hasta marzo, el momento idóneo para establecer la campaña de vacunación sería entre mediados de septiembre y mediados de noviembre. La campaña de 2017-18 comenzó el 23 de octubre y finalizó el 31 de diciembre de 2017, si bien las personas que lo solicitaran con posterioridad se les podría administrar hasta marzo.

En Canarias para la campaña 2017-18 se adquirió para su administración por parte del Servicio Canario de la Salud, según la fórmula trivalente recomendada por la OMS, dos tipos de vacunas, una de antígenos de superficie inactivado, indicadas para los colectivos con factores de riesgo y hasta los 69 años; y otra para mayores de 70 años y personas institucionalizadas de antígeno de superficie inactivado, con adyuvante MF59C.1 (Campaña de vacunación antigripal 2017-18. Servicio Canario de la Salud. Dirección General de Salud Pública. Servicio de Epidemiología y Prevención).

Esta campaña tiene como población diana, produciéndose un cambio respecto a temporadas pasadas en el corte de edad, a las personas que tengan 60 o más años (anteriormente 65 años), haciendo hincapié en las que conviven en instituciones cerradas. Además, también está dirigida a los menores de esta edad que presenten un alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe y a grupos específicos de población, dentro de los cuales se encuentran las embarazadas y el personal sanitario (Tabla 1).

**TABLA 1
GRUPO DE POBLACIÓN DIANA DE VACUNACIÓN ANTIGRIPIAL**

Personas de edad mayor o igual a 60 años
Énfasis en aquellas personas que conviven en instituciones cerradas
Personas menores de 60 años con un alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe
Niños/as (> 6 meses) y adultos con enfermedades crónicas cardiovasculares (excluyendo hipertensión arterial aislada), neurológicas o pulmonares (incluyendo displasia broncopulmonar, fibrosis quística y asma)
Niños/as (> 6 meses) y adultos con
Enfermedades metabólicas, incluida diabetes mellitus
Obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥ 40 adultos, ≥ 35 adolescentes o ≥ 3 DS infancia)
Insuficiencia renal
Hemoglobinopatías y anemias
Asplenia
Enfermedad hepática crónica
Enfermedades neuromusculares graves
Inmunosupresión, incluida la originada por VIH, fármacos o en los receptores de trasplantes
Implante coclear o en espera del mismo
Demencias y enfermedades que conllevan disfunción cognitiva: síndrome Down, demencias
Niños/as y adolescentes (6 meses a 18 años), en tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, por posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye tras la gripe
Mujeres embarazadas en cualquier trimestre de gestación
Personas que pueden transmitir la gripe a las que tienen un alto riesgo de presentar complicaciones
Trabajadores de centros sanitarios, públicos y privados. Con énfasis en los que atienden a pacientes de los grupos de alto riesgo descritos
Trabajadores en oficinas de farmacia.
Personas que trabajan en instituciones geriátricas o en centros de atención a enfermos crónicos, especialmente con contacto continuo con personas vulnerables
Estudiantes en prácticas en centros sanitarios
Personas que proporcionen cuidados domiciliarios a pacientes de alto riesgo o mayores
Personas que conviven en el hogar (incluidos niños/as > de 6 meses), con otras que pertenecen a los grupos de alto riesgo, por su condición clínica especial

Fuente: tabla realizada con la información del protocolo de la Campaña de vacunación antigripal 2017-18. Vacuna Chiroflu. Servicio Canario de la Salud. Dirección General de Salud Pública. Servicio de Epidemiología y Prevención

Por otro lado, en la campaña actual 2018-19 ha habido un cambio respecto de la anterior, ya que se ha introducido la vacuna tetravalente dirigida a personas menores de 65 años incluidas en los grupos de riesgo y la vacuna trivalente de antígeno de superficie con adyuvante MF59

C.1 se administra a personas mayores de 65 años e institucionalizados con un mayor riesgo de complicaciones asociadas.

Según recomendaciones de la OMS para el hemisferio norte, la vacuna trivalente para la temporada 2018-19 contiene la cepa análoga a A/Michigan/45/2015 (H1N1), la cepa análoga a A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) y la cepa análoga a B/Colorado/06/2017 (linaje B/Victoria/2/87). Las vacunas tetravalentes tienen en su composición una cepa análoga a B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata/16/88).

Como novedad, se recomienda vacunar en esta temporada a enfermos celíacos o con enfermedad inflamatoria intestinal, además de mantener la vacunación en mayores, niños a partir de los seis meses, embarazadas y enfermos crónicos.

La efectividad de la vacuna oscila cada año según el grado de similitud entre las cepas de virus incluidos en la vacuna y las circulantes durante la temporada. En adultos jóvenes varía entre un 70% y 90%. En pacientes con enfermedades crónicas y ancianos su efectividad radica en la disminución de los síntomas y complicaciones graves, así como la muerte, por lo que su objetivo principal es este y no tanto la prevención de la enfermedad.

Además, se ha demostrado que gracias a la vacunación se han disminuido las hospitalizaciones en torno a un 70% y la muerte en un 85% entre pacientes que no residen en hogares de ancianos, pero entre los que se encuentran internos en ellos, la reducción que ha conseguido la vacuna de hospitalizaciones es de un 50%, de padecer una neumonía un 60% y de fallecer entre un 75% y 80% teniendo en cuenta que los pacientes hospitalizados vacunados tienen una peor respuesta inmune (Programa de Vacunas 2016, Servicio de Epidemiología y Prevención. Dirección General de Salud Pública).

Por tanto, se puede observar que existe una variación en la efectividad de la vacuna según la edad, el tipo de vacuna, la variación estacional de los virus y el resultado final que se evalúa (gravedad, hospitalización, diagnóstico microbiológico...).

Esta variación se puede explicar por muchos factores. A parte de los inherentes a la persona, existen otros relacionados con la propia vacuna, pues, aunque la tecnología actual permita seleccionar los antígenos con varios meses de antelación, lo que es una ventaja, esto puede suponer desajustes entre las cepas utilizadas para la vacuna y el virus circulante predominante en el momento de la onda epidémica. Pueden aparecer también inesperados retrasos y bajo

rendimiento en la producción de la vacuna por la necesidad de expresar los antígenos en semillas adaptadas al huevo (ocurrió durante la pandemia de H1N1 en 2009) (Pavia, 2016).

Como expectativa de futuro, una vacuna óptima incluiría una producción rápida y poco costosa con una protección amplia para cambios menores y riesgos de pandemias favoreciendo la creación de una memoria inmunológica a través de la activación de células B y células T.

Actualmente, como se ha dicho con anterioridad, debido a las variaciones que se producen en este virus, se debe de reformular anualmente la composición de la vacuna, por lo que su efectividad se ve condicionada en relación a los virus circulantes y los incluidos en la vacuna cada temporada. Así tenemos, que la efectividad de la vacuna difiere de su eficacia, pues no solo depende de esta última, sino que va a estar influida por variables relacionadas con la población, con la idoneidad de su composición, con factores relacionados con la organización y práctica real de su administración. Por tanto, es importante para poder planificar y establecer estrategias de vacunación útiles, conocer su efectiva capacidad de prevención de una manera oportuna para poder establecer las modificaciones necesarias en tiempo. En este sentido se ha desarrollado el concepto de "monitorizar" la efectividad de la vacuna.

Aunque el ensayo clínico aleatorizado (ECA) es el mejor diseño para minimizar los sesgos en los resultados de los estudios, este presenta limitaciones en relación con la vacuna de la gripe, pues la información que proporciona es específica para una temporada, condicionada por tanto en tiempo, espacio y persona, además de los costes en su realización.

En los últimos años el diseño de estudios de casos y controles con test negativo (diseño de test negativo), una variante de los estudios de casos y controles se ha convertido en el enfoque más eficiente y estándar para la efectividad de la vacuna de la gripe (Jackson 2013, Foppa 2013, Pena Martinez 2018, Jackson 2018). Los diferentes estudios de simulación que se han realizado con este tipo de diseño sugieren que este método da una estimación válida de la efectividad de la vacuna (Belongia 2016) en la población de origen en la mayoría de los escenarios. Así que países tanto del hemisferio Norte como del Sur lo están utilizando en la monitorización de dicha efectividad.

En este método se eligen a los pacientes que acuden a una institución sanitaria en busca de atención para un determinado síndrome clínico previamente definido, que en el caso que nos

ocupa, serían pacientes con síntomas y signos similares a los del virus influenza. A todos se les realiza una prueba para la detección del patógeno de interés, consistente en la obtención de muestras nasofaríngeas y faríngeas con torundas, estas muestras se envían para procesamiento mediante transcripción inversa de PCR con posterior caracterización del tipo y subtipo. Una vez confirmado por laboratorio, los resultados positivos pasarían a formar parte de los casos y los negativos serían considerados los controles y posteriormente se investiga el estado vacunal de los incluidos en ambos grupos. Este planteamiento es menos susceptible al sesgo producido por una clasificación errónea de la enfermedad y de la confusión debida al comportamiento que puede tener la población en relación a la búsqueda de la atención médica (Jackson 2018, Fukushima 2017)

Hay estudios que demuestran que la fragilidad de personas mayores que viven en la comunidad se asocia con una menor proporción de vacunaciones y una mayor probabilidad de hospitalizaciones y muertes lo que puede confundir en el análisis de efectividad de la vacuna. En este sentido, Talbot HK et al en un estudio realizado, obtuvo que la fragilidad no parece ser un factor de confusión importante en la estimación de la efectividad de la vacuna en el diseño de estudios de test negativo, ya que la inclusión de una medida de fragilidad no varió de manera esencial las estimaciones de esta (Talbot 2016)

Respecto a la efectividad de la vacuna en la temporada 2017-18 esta fue moderada, a pesar del predominio del linaje B Yamagata no incluido en la vacuna trivalente.

Por otro lado, la efectividad puede verse alterada por vacunaciones previas del paciente y se debe tener en cuenta su historial. Se ha demostrado la existencia de cierto efecto preventivo en personas no vacunadas en esta temporada que sí lo habían hecho en alguna anterior. Sin embargo, la historia vacunal puede ser un factor de confusión en algunos estudios.

Un estudio de casos y controles con test negativo realizado en Navarra, relacionado con la efectividad vacunal moderada de la gripe de la temporada 2017-18 a pesar de no incluir el virus B linaje Yamagata, sugiere la existencia de protección cruzada. Es decir, el hecho de que la vacuna haya sido efectiva para este linaje no está relacionado con vacunaciones previas, sino con el efecto de la protección cruzada ejercido por la propia vacunación descartando efecto residual de administraciones anteriores (la efectividad era mayor en personas no vacunadas nunca anteriormente y sí en esta temporada). (Castilla, 2018).

4. HIPÓTESIS

“La vacuna trivalente contra el virus de la gripe es efectiva en nuestro medio durante la temporada 2017/2018 para la prevención de esta enfermedad”

5. OBJETIVO

Los objetivos del presente estudio incluyen:

- Medir la efectividad de la vacuna antigripal de la temporada 2017/18 en la población que acude a urgencias del Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria (CHUNSC) mediante el diseño de test negativo.
- Realizar un estudio descriptivo de los casos de gripe ingresados en dicho hospital.
- Describir el porcentaje de vacunados durante la temporada según distintas estratificaciones.

6. MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado un estudio observacional de los casos de gripe ingresados en el CHUNSC y posteriormente se ha diseñado un estudio analítico de casos y controles con test negativo. La población del estudio incluyó a los pacientes que acudieron al Hospital Universitario de Nuestra Señora de la Candelaria con síntomas similares a los producidos por el virus influenza, entre el 21 de diciembre de 2017 y el 30 de marzo de 2018, periodo que se incluye dentro de la temporada gripal 2017/2018 desde la semana 40 de 2017 hasta la semana 20 del año siguiente. Se sospecha gripe cuando existe fiebre alta ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) con al menos un signo o síntoma general (malestar general, cefalea, dolores osteomusculares y en niños menores de dos años si tienen diarrea, náuseas o vómitos) asociado a al menos un signo o síntoma respiratorio (tos, dificultad respiratoria, rinorrea o dolor de garganta). Siguiendo este protocolo clínico, que por otra parte solo se lleva a cabo si los pacientes van a ingresar y se les va a pautar tratamiento con oseltamivir, se les recoge muestra con hisopo para determinar microbiológicamente la presencia del virus mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR). Se definen los casos como aquellos pacientes con prueba positiva para el virus influenza y los controles se establecen como los pacientes a los que se le realizó la prueba con resultado negativo para ese mismo virus.

De todos los pacientes a los que se realizó la prueba, se obtuvo la información diariamente a través del servicio de Microbiología del hospital y se vaciaron los datos en una hoja de cálculo de Excel. De este servicio se ha recibido el número de historia clínica del paciente, el número de muestra y la fecha en la que se tomó, el servicio del hospital que ha solicitado la prueba y si esta ha sido positiva o negativa además del tipo de virus. Introduciendo el número de historia clínica de cada paciente en el programa de atención especializada del hospital (Drago AE), se ha establecido la edad y el sexo de todos ellos.

A continuación, en este mismo programa, se ha averiguado la caracterización genética a través de PCR de aquellos que dieron positivos para el virus influenza tipo A mediante la secuenciación del mismo. Para ello, se ha buscado si se trataba del subtipo H3N2 o del H1N1

en la sección de pruebas de laboratorio de cada paciente, coincidiendo la fecha de la toma de la muestra y el análisis de esta.

A través del número de tarjeta sanitaria de cada paciente, se ha obtenido el estado vacunal en el programa de Atención Primaria (Drago AP), tras indicar que se ha accedido para la realización de una comprobación vacunal.

Se ha establecido el estado de vacunación para la temporada 2017-18 en los pacientes, anotando la fecha en la que se realizó esta y considerando al paciente protegido catorce días tras la vacunación, tratándose esta como una variable dicotómica (SI/NO). Así, se han diferenciado tres grupos: pacientes vacunados, aquellos que no están vacunados y un tercer grupo con estado desconocido correspondiente a aquellos que habían fallecido en el momento del estudio (no se ha podido obtener ningún dato) o a aquellos que no tienen su residencia habitual en Canarias y, por tanto, su centro de salud en la isla.

También se ha tenido en cuenta la vacunación en las cinco temporadas anteriores (hasta 2012-13) para establecer una posible protección residual o cruzada. Así, hay pacientes con una, dos, tres, cuatro o cinco vacunaciones en los años anteriores y otros cuyo estado es desconocido (bien por fallecimiento o bien por no ser usuarios de Atención Primaria, como ya se ha dicho anteriormente).

Así, para ambos grupos (casos y controles) se recogieron las siguientes variables, fecha de recogida de la muestra microbiológica, servicio solicitante, confirmación negativa o positiva del virus de la gripe (RT-PCR), tipo/ subtipo del virus, edad, sexo, estado de vacunación actual y fecha de vacunación, así como el número de temporadas anteriores en las que se había recibido la vacuna.

Se emplea los programas, hoja de cálculo de Microsoft (Excel) y el SPSS 19 como software. Se realiza un análisis descriptivo de los datos obtenidos, las variables cualitativas se presentan según frecuencia y en las cuantitativas se utiliza la media, mediana, máximo, mínimo y desviación estándar, mostrándose en tablas y gráficos. Se compara el estado vacunal de los pacientes con resultado positivo para el virus de la gripe con el de los pacientes que dieron negativo, mediante la Chi-cuadrado de Pearson (χ^2), calculándose la efectividad de la vacuna (EV) como el porcentaje de 1- Odds Ratio (OR) de vacunados en los casos frente a los controles, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Valoración de la efectividad de la vacuna antigripal en la temporada 2017/18 en el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

Se realiza comparaciones con vacunación en temporadas anteriores, para lo que se considera cuatro categorías que combinan la vacunación de la temporada actual y anteriores de la siguiente manera: vacunación de la temporada actual y cualquier dosis previa, vacunación de la temporada actual y sin dosis previas, ninguna vacunación de la temporada actual y cualquier dosis previa, y sin vacunación en la temporada actual ni dosis previas (grupo control).

7. RESULTADOS

Un total de 572 pacientes con síntomas gripales fueron incluidos en nuestro estudio a través de los datos aportados por el Servicio de Microbiología del CHUNSC que acudieron al Servicio de Urgencias del hospital. Con la realización y los resultados de RT-PCR se obtuvieron un total de 226 positivos al virus de la influenza (39,5%), considerándose como casos y 346 negativos al mismo (60,6%), los controles.

De todos los casos, 121 (54%) fueron mujeres y 105 (46%) hombres, de los controles, 169 (49%) fueron mujeres y 176 (51%) hombres, no existiendo diferencias significativas en ambos grupos respecto al sexo (Tabla 2).

La edad media de la población de estudio es de 57,52 años con una desviación estándar de 29 años y un rango entre 0,92 y 99 años. Teniendo en cuenta que la media es muy sensible a valores extremos, se calcula la mediana que fue de 65 años, en la que influyen los valores centrales de la distribución. Por resultado de PCR (+) y (-) la media se encuentra en 58,49 y 56,89 años, presentando una desviación de 27,47 y 29,99 respectivamente, no se encontró diferencias significativas por edad entre ambos grupos. En ambos el 25% de las personas eran mayores de 80 años y el 50 % se encontraba entre los 44 años y los 80. (Tabla 3).

**TABLA 2
PACIENTES PCR + Y PCR - GRANDES GRUPOS DE EDAD Y SEXO. INGRESADOS
CHUNSC**

Grupos de edad	TOTAL	PCR +		PCR -	
	Nº	Nº	%	Nº	%
0-4	77	21	9.29	56	16.33
5-14	19	11	4.87	8	2.33
15-39	25	12	5.31	13	3.79
40-64	152	64	28.32	88	25.66
65-84	208	84	37.17	124	36.15
85+	88	34	15.04	54	15.74
Sexo					
M	290	121	53.54	169	48.99
H	281	105	46.46	176	51.01

Elaboración propia

Fuente: Servicio Microbiología CHUNSC

TABLA 3

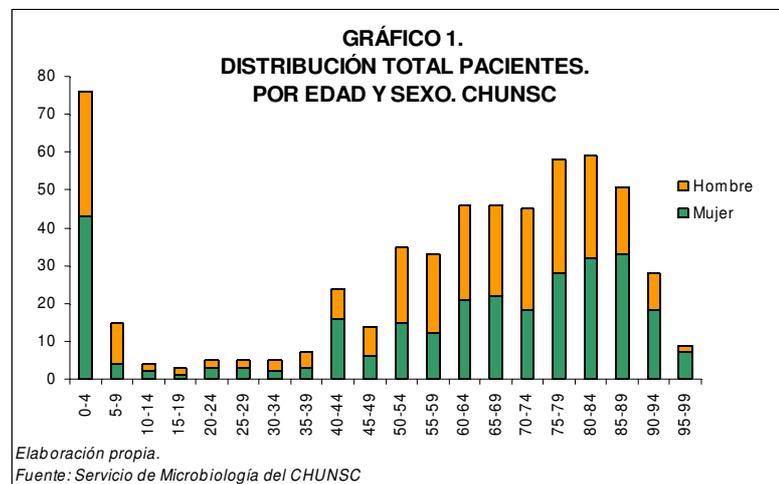
EDAD (AÑOS). TOTAL Y PACIENTES PCR (+) Y (-) CHUNSC

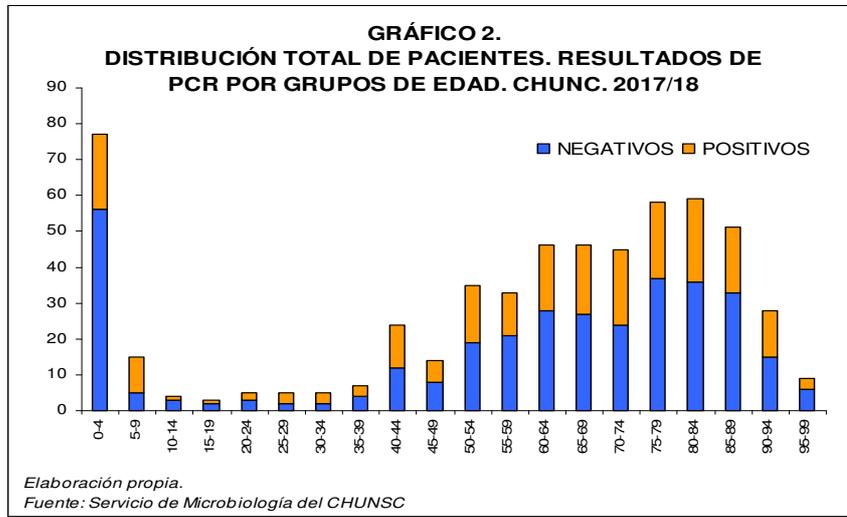
	Edad (años)	PCR +	PCR -
Media	57.52	58.49	56.89
Mediana	65	65	66
Moda	2	2	2
Desv. típ.	29.00	27.47	29.99
Rango	98.08	94.92	98.08
Mínimo	0.92	1.08	0.92
Máximo	99	96	99
Percentiles	25	44	44
	75	80	80

Elaboración propia

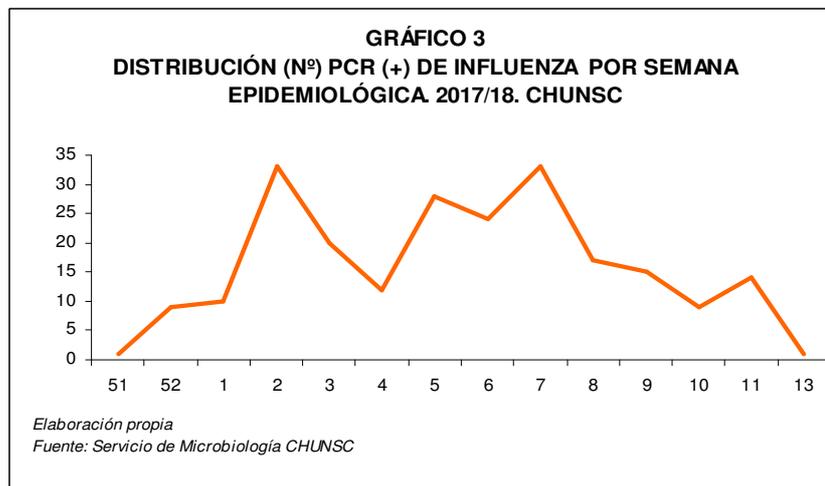
Fuente: Servicio Microbiología CHUNSC

En cuanto a la distribución por edad de la población total de estudio se observa un mayor número de personas ingresadas de 0 a 4 años, a partir de esta edad desciende para ir incrementándose a partir de los 40 años, produciéndose el mayor aumento en el grupo de 75 a 84 años, es decir hay un número más alto de hospitalizaciones por enfermedades similares a la gripe en las edades más extremas, la infancia y los mayores (Gráfico1). Con relación al número de casos (PCR+), este sigue una similar distribución a lo comentado con anterioridad, con un mayor número de casos de 0 a 9 años y en las edades más avanzadas, el mayor porcentaje frente al total de casos se encuentra en el grupo de edad de 80 a 84 años. Los controles se comportan de manera similar con el número más alto en los niños de 0 a 4. (Gráfico 2).

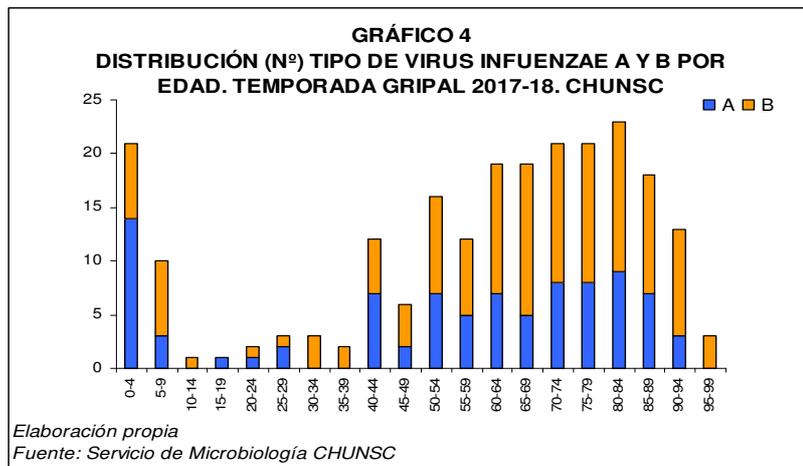




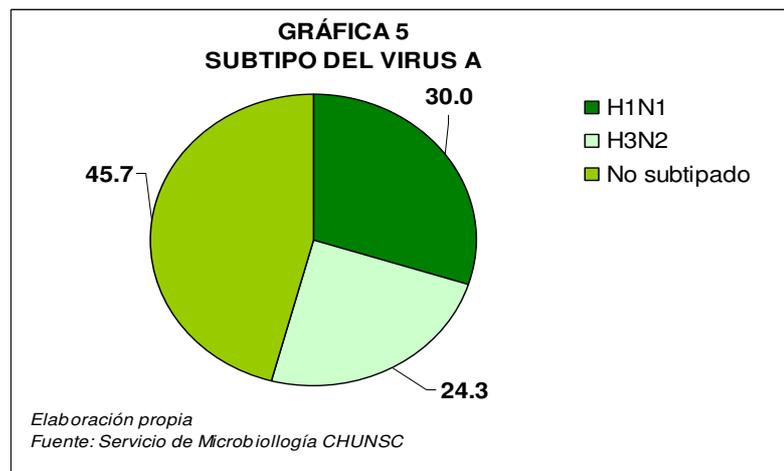
La distribución temporal de los PCR (+), tomando como referencia la realización de la toma de muestra para microbiología, presenta variaciones en su curva con un ascenso marcado en la semana epidemiológica 2, en la que se llega al pico más alto, con otras dos elevaciones entre las semanas 5 y 7 (Gráfico 3).



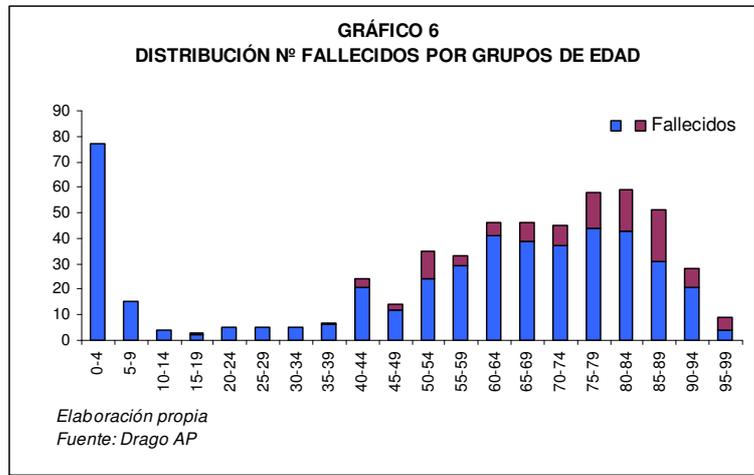
En relación al resultado de PCR (+) el 60,6% se corresponde al virus B. En la distribución de los casos positivos por tipo de virus se observa en el gráfico 4 un mayor número de virus B a medida que avanza la edad. La media de edad fue de 53,4 años para el tipo A y para el B de 61,8 con una mediana de 62 y 68 años respectivamente.



En los resultados de subtipaje del virus A, aunque no se realizó en el 100% de los positivos a ese virus solo en el 54 %, de estos el 30% fue el H1N1 y el 24,3% H3N2 (Gráfico 5).



Del total de pacientes analizados 104 fallecieron (periodo transcurrido desde la temporada gripal a la realización del estudio), por lo que no se pudo obtener su estado vacunal. En la gráfica 6 se observan fallecidos a partir de los 35 años de edad en todos los grupos con mayor número en edades más avanzadas, destacando un caso de un joven entre los 15-19 años, no pudiéndose establecer las causas de los fallecimientos.



Comparando casos y controles el resultado del test, no guarda relación con el hecho de que el paciente haya fallecido, probablemente existan otras circunstancias clínicas del paciente no analizadas en este estudio relacionadas con la probabilidad de fallecer tanto para paciente en que se confirmó la gripe como los que no la presentaban (Tabla 4).

**TABLA 4
Resumen del procesamiento de los casos**

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
PCR * Fallecido Si o No	572	82%	123	18%	695	1.0

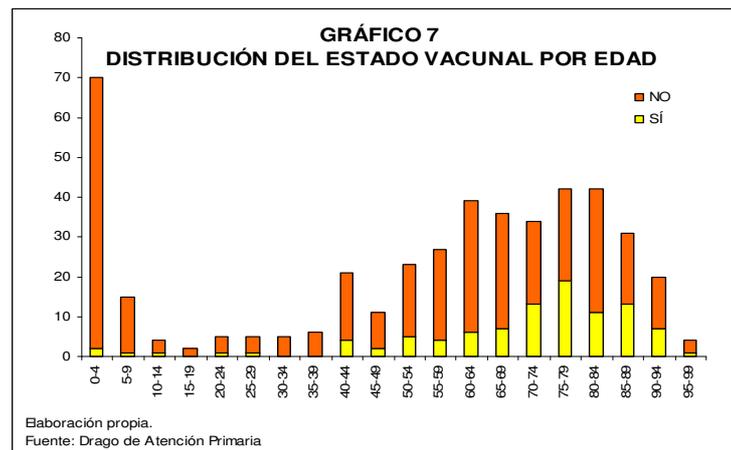
Tabla de contingencia PCR * Fallecido Si o No

		Fallecido Si o No		Total
		No fallecido	Fallecido	
PCR	PCR (-)	Recuento 280	66	346
		% dentro de PCR 81%	19%	100%
PCR (+)	Recuento	188	38	226
	% dentro de PCR	83%	17%	100%
Total		Recuento 468	104	572
		% dentro de PCR 82%	18%	100%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.470	1	.493		

Analizando el estado vacunal del total de pacientes del estudio de los que tenemos información (443), un 78,3 % de los PCR (+) y un 77,3% de los PCR (-), si observamos la distribución por edad de los vacunados, como cabría de esperar el mayor número de vacunados se encuentra desplazado hacia las edades superiores de la vida, pues es a partir de los 60 años cuando se oferta la vacuna de forma generalizada no solo a grupos de riesgos, siendo el número mayoritario el grupo de 75 a 79 años de edad. Sin embargo, hay que destacar el número elevado de personas no vacunadas a estas edades a pesar de ser la población diana de las campañas de vacunación, cifra que supera al de vacunados (Gráfico 7). Por otro lado, analizando la fecha de vacunación, la mayor frecuencia de estas se produjo entre los meses de octubre (42%) y noviembre (49%) coincidiendo con los dos primeros meses de la campaña.



Considerando solo a los pacientes con estado vacunal conocido, se distribuyó por edad el resultado del PCR observándose igual tendencia que en el grupo global.

Si analizamos el estado vacunal respecto al PCR, de los casos hubo 33 personas (18,6%) que se vacunaron frente al virus influenza en la temporada 2017-18 y 144 (81,4%) que no se habían vacunado. De los controles (test-negativo), 65 (24,4%) estaban vacunados y 201 (75,6%) no lo estaban.

Para describir la relación existente entre el resultado de la PCR (test (+) ó (-)) con los antecedentes de vacunación de la gripe durante la campaña objeto de estudio, se utilizó la prueba de la chi-cuadrado de Pearson. (χ^2). De acuerdo con los resultados se observa que el

porcentaje de test (+) en los pacientes no vacunados es superior al de los pacientes vacunados (Tabla 5).

La Efectividad Vacunal (VE) es de un 29,1%, (IC 95%: -13,4% - 55,7%).

TABLA 5
Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Estado vacunación * _PCR	443	.6	252	.4	695	1.0

Tabla de contingencia Estado vacunación * _PCR

		_PCR		Total	
		PCR (+)	PCR (-)		
Estado vacunación	Vacunado	Recuento	33	65	98
		% dentro de Estado vacunación	33.67%	66.33%	100%
	No vacunado	Recuento	144	201	345
		% dentro de Estado vacunación	41.74%	58.26%	100%
Total		Recuento	177	266	443
		% dentro de Estado vacunación	39.95%	60.05%	100%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.070	1	.150		

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Estado vacunación (Vacunado / No vacunado)	.709	.443	1.134

De los casos con estado vacunal conocido, dentro los no vacunados un 56,94% dieron positivos al virus B y de los vacunados un 75,76%. Cuando relacionamos el tipo de virus identificado (A ó B), con los antecedentes de vacunación de la gripe durante la campaña objeto de estudio, el resultado de la chi-cuadrado es significativo con una $p < 0,05$. El resultado de test (+) al virus B se relaciona con un mayor porcentaje de pacientes vacunados que para el caso del virus A, lo que apunta en la dirección de una menor efectividad de la vacunación para evitar la gripe cuando el agente etiológico es el virus B (Tabla 6).

**TABLA 6
Resumen del procesamiento de los casos**

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Estado vacunación * Tipo virus	176	25%	519	75%	695	1.0

Tabla de contingencia Estado vacunación * Tipo virus

			Tipo virus		Total
			A	B	
Estado vacunación	Vacunado	Recuento	8	25	33
		% dentro de Estado vacunación	24%	76%	100%
	No vacunado	Recuento	61	82	143
		% dentro de Estado vacunación	43%	57%	100%
Total		Recuento	69	107	176
		% dentro de Estado vacunación	39%	61%	100%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.815	1	.051		

En relación con las temporadas de vacunación, para el grupo de vacunados en la temporada actual y con vacunación en temporadas anteriores (observado esto último como alguna vacunación en el período de los 5 años anteriores) se analizó la influencia sobre el resultado del test, en comparación con el grupo control constituido por los que no habían recibido vacunación en la temporada actual ni en el período anterior analizado. El resultado de la chi-cuadrado no muestra la existencia de relación de protección frente a la confirmación de gripe de un grupo frente a otro ($p < 0,298$), aunque el porcentaje de test (+) es más alto en el grupo control. Hay que considerar que las condiciones planteadas disminuyen sensiblemente los casos válidos para el análisis (Tabla 7).

Con respecto a la combinación de no vacunados en la temporada actual, pero sí en alguna de las anteriores y el grupo control la relación no fue significativa ($p < 0,96$). La combinación de vacunado en la temporada actual y no vacunado en las anteriores no se pudo explorar por número insuficiente de pacientes.

**TABLA 7
Resumen del procesamiento de los casos**

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Vac T y Vac TA / Ctr * PCR	334	48%	361	52%	695	1.0

Tabla de contingencia Vac T y Vac TA / Ctr * PCR

			PCR		Total
			PCR (-)	PCR (+)	
Vac T y Vac TA / Ctr	Vac T y Vac TA	Recuento % dentro de Vac T y Vac TA / Ctr	50 63%	30 38%	80 100%
	Control	Recuento % dentro de Vac T y Vac TA / Ctr	142 56%	112 44%	254 100%
Total		Recuento % dentro de Vac T y Vac TA / Ctr	192 57%	142 43%	334 100%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.083	1	.298		

8. DISCUSIÓN

En la distribución según los resultados de PCR, existe un pico máximo en la segunda semana epidemiológica y otros dos ascensos en las semanas 5 y 7. Esto se corresponde en gran medida al pico de máxima actividad en España (semana 3/2018) con una anticipación con respecto a las epidemias de gripe de los últimos años y una mayor duración de la temporada con respecto a las 10 previas (I. Carlos III, 2018). De acuerdo con el informe de Vigilancia de la Gripe de la Dirección General de Salud Pública la onda epidémica de gripe estacional comenzó en Canarias en la segunda semana epidemiológica.

En cuanto a la distribución por edad, se observa un número más alto de hospitalizaciones por enfermedades similares a la gripe y por gripe en las edades más extremas, niños entre los 0-9 años y los adultos a partir de los 40 años, sin existir una clara diferencia entre sexos, aunque cabe destacar que a partir de los 80 años hay un predominio del sexo femenino.

De las muestras recogidas, el 39,5 % dio positivo al virus de la influenza, asociándose en un 60,6 % al virus B y el resto al A, de manera similar a los datos reportados por la Red Centinela en Canarias y Nacional, en la que se identificó un 59% de virus B, caracterizado como B/Yamagata, linaje no incluido en la vacuna de esta temporada. En la distribución etaria de ambos tipos de virus se ha observado el aumento del virus B conforme se avanza en edad, con una mediana de 68 años en comparación con el virus A, que fue de 62 años. Aunque este es el primer estudio en Canarias que se aproxima a la evaluación de la efectividad de la vacuna de la temporada 2017-2018, ya en la reciente temporada 2018-2019 se optó por introducir la vacuna tetravalente, y según datos aún no publicados la circulación del linaje de virus B ha sido residual, entorno a un 1%.

La evaluación de la efectividad de la vacunación a través de la selección de casos y controles con test negativo, entre los pacientes que acuden al servicio de urgencias del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, se muestra adecuado al coincidir la evolución temporal en el registro de casos y distribución por tipo de virus, con su presentación en la población general, medida a través del sistema de vigilancia de la gripe establecido por la Dirección General de Salud Pública.

La distribución de casos encontrados que requiere hospitalización de acuerdo con la edad (en las edades más extremas), refuerza las estrategias anuales de vacunación de la gripe dirigida a los grupos poblacionales en los que está presente un mayor riesgo. El resultado del subtipaje del virus A no se pudo obtener en su totalidad, debido a que la muestra era insuficiente o no se conservaba ya que el servicio de microbiología no cubre las 24 horas, perdiéndose así algunas de estas, en cualquier caso, en el 54% subtipado predominó ligeramente el H1N1, lo que contrasta con la mayor circulación del H2N3 en un 59%, identificado por la red centinela a nivel nacional.

A pesar de las campañas institucionales y de los procedimientos habilitados para mejorar la cobertura de vacunación de la gripe, esta sigue constituyendo un reto para la salud pública, solo un tercio de los mayores de 60 años (población diana de la campaña junto a pacientes de riesgo) estaban vacunados.

El 18,2% de los pacientes fallecieron, sobre todo en edades avanzadas, por lo que no se pudo obtener su estado de vacunación ni establecer las causas de la defunción, al estar su historial clínico dado de baja del aplicativo de historia clínica de Atención Primaria (programa de Drago AP), por la misma razón tampoco fue posible conocer la fecha de este evento que abarca desde la realización del test hasta la revisión de las historias (enero-febrero de 2019). Comparando casos y controles el resultado del test (+) ó (-), no tiene relación con el fallecimiento del paciente, por lo que probablemente existan circunstancias clínicas no analizadas relacionadas con la probabilidad de fallecer, tanto para el que presentaba gripe como para el que no.

Por otra parte, los fallecidos suponen una importante pérdida de muestra, ello unido a la falta de un registro unificado (pacientes vacunados fuera del Servicio Canario de Salud, como por ejemplo en las mutuas o pacientes institucionalizados) y a un cierto nivel de subregistro en el propio sistema derivado de la presión asistencial, contribuyen a debilitar la capacidad de análisis.

La efectividad vacunal obtenida en el presente estudio fue de un 29,1%, cifra que se corresponde con otros trabajos similares con el mismo objetivo. En un estudio en Navarra (Castilla, 2018), se estableció una efectividad moderada del 39% (IC 95% 20-54). Por otro lado, la efectividad vacunal antigripal a nivel nacional (estudios integrados en las redes

centinelas y casos y controles) según el Instituto de Salud de Carlos III fue de un 35% para el virus B en aquellos casos con infección confirmada. Frente al virus de la gripe A(H1N1) la efectividad fue de un 52%, superior a A(H3N2) y a B, lo que es habitual frente a este subtipo de gripe. Así, para el virus A(H1N1) la efectividad vacunal fue mayor para los casos leves de infección confirmada de gripe, pero se estimó una efectividad baja/moderada para los casos graves de la enfermedad (29%) (I. Carlos III, 2018).

La mayor prevalencia encontrada en el estudio del virus B en las personas de edad más avanzada puede estar relacionada con la exclusión del linaje B/Yamagata de la vacuna trivalente en la temporada 2017-2018. Además, esto explicaría una mayor circulación de este último, aunque también circularon tanto el virus A(H1N1) como el A(H3N2), siendo ligeramente superior el primero de ellos entre los subtipados (a diferencia de lo que ocurrió en España y en la región europea en ese mismo periodo) (I. Carlos III, 2018).

En el presente estudio no se ha podido demostrar la efectividad ($p < 0.15$) de la vacuna, lo que puede ser debido al insuficiente número de pacientes estudiados, sin embargo, los resultados apuntan en la dirección de la efectividad vacunal con un menor porcentaje de test (+) en los vacunados con un 34% frente a un 42% en los no vacunados. Otro aspecto que habla a favor de la efectividad de la vacuna administrada es el hallazgo encontrado, esta vez significativo, al relacionar el tipo de virus identificado A ó B, con el estado de vacunación en la temporada actual, en el sentido de una mayor efectividad de la vacuna frente al virus A con respecto al B ($p < 0.05$).

El probable efecto protector de la vacunación en temporadas anteriores muestra resultados aún no concluyentes cuando se revisa la literatura, con resultados en ocasiones contradictorios. En el presente estudio esta relación no ha podido ser demostrada, aunque se ha tenido en cuenta los antecedentes de vacunación en las cinco temporadas anteriores, esta variable categorizada como la existencia o no de antecedentes de vacunación, incluye una variabilidad interna considerable entre los pacientes con antecedentes de vacunación, ya que tanto el número de vacunas recibidas, así como, el año de administración difiere entre ellos. Esta circunstancia y el insuficiente número de efectivos analizados debilitaron en gran medida el análisis, no hallándose significación entre las diferentes variantes analizadas con

antecedentes de vacunación y el grupo control constituido por lo no vacunados en la temporada actual ni en las anteriores.

Las limitaciones de nuestro estudio:

- Tamaño muestral insuficiente, suponiendo un factor limitante a la hora de poder ofrecer datos concluyentes.
- Estudio de casos y controles con test negativo no muestran tanta evidencia científica como los ensayos clínicos aleatorizados o los de cohorte, pero estos son los que se usan como el estándar para la efectividad de la vacuna de la gripe, siendo el enfoque más eficiente para llevar este tipo de estudio.
- Pérdida de efectivos por fallecimientos y ausencia de un registro unificado de vacunación.
- No todos los casos de virus A pudieron ser subtipados.

Fortalezas del estudio:

- Se trata del único estudio de efectividad vacunal de la temporada 2017-2018 realizado en Canarias.
- A pesar del limitado número de pacientes estudiados, se encontró significación estadística para poder demostrar que la vacuna de la temporada de 2017-2018 (trivalente en Canarias) presentó una menor eficacia para evitar la gripe cuando el agente etiológico se trataba del virus B.
- Sirve de base para poder realizar estudios futuros.

9. CONCLUSIÓN

- Este estudio ha permitido adentrarnos en la metodología de investigación como oportunidad para obtener experiencia en la formulación, diseño y desarrollo de un estudio, así como para el análisis crítico e interpretación de resultados.
- Debido al insuficiente tamaño de la muestra no se llegó a poder evidenciar con significación estadística la efectividad de la vacuna de forma global, pero sí se pudo observar una cierta tendencia de su efecto protector.
- Se demostró la falta de efectividad vacunal para el virus de la gripe tipo B, el cual fue dominante en la temporada descrita en nuestro estudio (2017-2018).
- La baja cobertura de vacunación encontrada en la población diana mayor de 60 años, objeto de la campaña de vacunación, implica un reto para la Salud Pública.
- La falta de registros únicos de recogida de vacunados frente al virus de la gripe constituye un factor limitante para el análisis, así como las pérdidas por fallecimiento.

10. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO REALIZANDO EL TFG?

- Aproximarnos a la metodología de la investigación para obtener experiencia en la formulación, diseño y desarrollo de estudios de investigación.
- Conocer bases de datos bibliográficas y método para orientar y obtener artículos relacionados con el estudio.
- Conocer y manejar diversas fuentes de información.
- Recoger y elaborar los datos para su procesamiento estadístico.
- Capacidad de análisis en el conocimiento e interpretación de resultados.

11. BIBLIOGRAFÍA

Belongia EA, Simpson MD, King JP et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test negative design studies. *Lancet Infect Dis* [Internet] 2016 [consultado abril 2019]; 16(8):942–51. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309916001298>

Castilla J, Navascués A, Casado I, Primary Health Care Sentinel Network, Network for Influenza Surveillance in Hospitals of Navarre et al. Interim effectiveness of trivalent influenza vaccine in a season dominated by lineage mismatched influenza B, northern Spain, 2017/18. *Euro Surveill* [Internet] 2018 [consultado octubre 2018]; 23(7):18. Disponible en: <https://doi.org/10.2807/1560-7917>.

Castilla J, Navascues A, Fernandez-Alonso M, Reina G, Primary Health Care Sentinel Network and Network for Influenza Surveillance in Hospitals of Navarra et al. Effects of previous episodes of influenza and vaccination in preventing laboratory-confirmed influenza in Navarre, Spain, 2013/14 season. *Euro Surveill*. [Internet] 2016 [consultado abril 2019]; 21(22):6. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.22.30243>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How the flu virus can change: “drift” and “shift” [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD); 2017 [revisado 27 de septiembre 2017, consultado noviembre 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm>

Fisterra. Guías Clínicas. Vacunación antigripal. [Internet]. Galicia. 2018 [consultado octubre 2018]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/vacunacion-antigripal/#29321>

Foppa IM, Haber M, Ferdinandsa JM, Shay DK. The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine. *Vaccine* [Internet] 2013 [consultado abril 2019]; 31(30):3104-09. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23624093>

Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* [Internet] 2017 [consultado abril 2018]; 35(36):4796-800. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264-410X\(17\)30899-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264-410X(17)30899-X)

Hatta M, Kawaoka Y. The NB protein of influenza B virus is not necessary for virus replication in vitro. *J Virol* [Internet] 2003 [consultado octubre 2018]; 77(10):6050–54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC154028/>

Hsu AC. Influenza Virus: A Master Tactician in Innate Immune Evasion and Novel Therapeutic Interventions. *Front Immunol* [Internet] 2018 [consultado octubre 2018]; 9(743):11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29755452>

Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2017/18. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/gripe.shtml>

Jackson ML, Benoit J, Phillips CH et al. The impact of selection bias on vaccine effectiveness estimates from test-negative studies. *Vaccine* [Internet] 2018 [consultado abril 2019]; 36(5):751-57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29254838>

Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* [Internet] 2013 [consultado abril 2019]; 31(17):2165-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23499601>

Johnson KEE, Song T, Greenbaum B, Ghedin E. Getting the flu: 5 key facts about influenza virus evolution. *PLoS Pathog* [Internet] 2017 [consultado octubre 2018]; 13(8):5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5600439/>

Matsuoka Y, Matsumae H, Katoh M et al. A comprehensive map of the influenza A virus replication cycle. *BMC Syst Biol* [Internet] 2013 [consultado octubre 2018]; 7:97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3819658/>

Pavia Andrew T. Influenza Vaccine Effectiveness: Mysteries, Enigmas, and a Few Clues. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2016 [consultado octubre 2018]; 213(10):1521-22. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/213/10/1521/2459164>

Pena Martínez M, Felpeto Nodar I, Pérez Castro S, del Campo Pérez VM. Efectividad de la vacuna antigripal en la prevención de gripe grave (hospitalización) en un área sanitaria. Temporada 2015-2016. *Galicia Clin* [Internet] 2018 [consultado abril 2019]; 79(1):4-11. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/323953614_Efectividad_de_la_vacuna_antigripal_en_la_prevenccion_de_gripe_grave_hospitalizacion_en_un_area_sanitaria_Temporada_2015-2016

Talbot HK, Nian H, Chen Q, Zhu Y, Edwards KM, Griffin MR. Evaluating the case-positive, control test-negative study design for influenza vaccine effectiveness for the frailty bias. *Vaccine* [Internet] 2016 [consultado abril 2019]; 34(15):1806-09. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4801768/>

World Health Organization (WHO). Influenza Data and Statistics [Internet]. WHO/Regional Office for Europe; 2018 [consultado mayo 2019]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/data-and-statistics>

World Health Organization (WHO). Virology of human influenza [Internet]. WHO/Europa; 2018 [consultado noviembre 2018]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/data-and-statistics/virology-of-human-influenza>