

Vacunación antigripal y correlación con la gravedad de infección por SARS-CoV-2. Estudio en la Comunidad Canaria.

TRABAJO FIN DE GRADO

Facultad de Ciencias de la Salud. Grado en Medicina.

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.

Autoras:

Laura Betancor Ravelo
Rebeca Delgado Santana

Tutores:

Dr. Álvaro Torres Lana
Dr. Enrique Francisco González Dávila

Curso 2020-2021

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT.....	4
JUSTIFICACIÓN	5
INTRODUCCIÓN	6
SARS-CoV-2.....	6
Gripe estacional.....	15
HIPÓTESIS.....	24
OBJETIVOS	24
MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIÓN.....	34
BIBLIOGRAFÍA	35
¿QUÉ HEMOS APRENDIDO REALIZANDO EL TFG?	39
AGRADECIMIENTOS	39
ANEXO 1: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS RESULTADOS.....	40

RESUMEN

Introducción: La gripe estacional y la infección por SARS-CoV-2 comparten similitudes, en su sintomatología y en los grupos de riesgo que mayor gravedad del cuadro presentan.

Objetivo: Comprobar el porcentaje de ingreso hospitalario, ingreso en UCI y fallecimiento por SARS-CoV-2 entre vacunados y no vacunados frente a la gripe.

Material y métodos: Se presenta un estudio descriptivo, observacional, de carácter retrospectivo en el que se incluye a los contagiados por el virus SARS-CoV-2 en Canarias durante la primera ola de la pandemia de COVID-19, desde el 31 de enero de 2020 al 31 de mayo de 2020.

Resultados: La base de datos está constituida por 356 individuos extraídos de una población de 2447 pacientes que contrajeron COVID durante la primera ola de la pandemia en la población canaria, de los cuales solo 236 tienen información sobre signos y síntomas, factores de riesgo, hospitalización y fallecimiento. No se han encontrado diferencias significativas entre los vacunados y no vacunados de la gripe con respecto a tener o no síntomas COVID ($p = 0,760$). Con respecto a los factores de riesgo, los vacunados presentan mayor número de factores de riesgo ($p = 0,008$). Así como tampoco se demuestra relación entre hospitalización, ingreso en UCI y/o fallecimiento con el hecho de estar vacunado frente a la gripe.

Conclusión: La vacunación de la gripe no produce una disminución de la gravedad de la infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: gripe, covid-19, SARS-CoV-2, coronavirus, vacuna.

ABSTRACT

Introduction: Seasonal influenza and SARS-CoV-2 infection share similarities in their symptomatology and in the risk groups with the most severe symptoms.

Objective: To determine the percentage of hospital admissions, ICU admissions and deaths due to SARS-CoV-2 between those vaccinated and those not vaccinated against influenza.

Material and methods: We present a descriptive, observational, retrospective study including those infected by the SARS-CoV-2 virus in the Canary Islands during the first wave of the COVID-19 pandemic, from 31 January 2020 to 31 May 2020.

Results: The database consists of 356 individuals drawn from a population of 2447 patients who contracted COVID during the first wave of the pandemic in the Canary Islands population, of which only 236 have information on signs and symptoms, risk factors, hospitalisation and death. No significant differences were found between those vaccinated and unvaccinated against influenza with respect to having or not having COVID symptoms ($p = 0.760$). With regard to risk factors, those vaccinated had a greater number of risk factors ($p = 0.008$). Nor was there any relationship between hospitalisation, admission to the ICU and/or death and being vaccinated against influenza.

Conclusion: Influenza vaccination does not reduce the severity of SARS-CoV-2 infection.

Key words: influenza, covid-19, SARS-CoV-2, coronavirus, vaccine.

JUSTIFICACIÓN

La gripe estacional y la infección por SARS.CoV-2 comparten similitudes, en su sintomatología y en los grupos de riesgo que mayor gravedad del cuadro presentan. Existen evidencias de que la coinfección por ambos desencadena cuadros más severos y con mayores complicaciones. De ahí la importancia de valorar si la inmunización frente a la gripe tiene un papel relevante en el desarrollo de la infección por SARS.CoV-2. De hecho, aún no existen estudios que valoren esta relación en la Comunidad Canaria, aunque sí es cierto que ya existen publicaciones que estudian la relación entre estos dos cuadros infecciosos en otras regiones ⁽¹⁾.

INTRODUCCIÓN

SARS-CoV-2

Los coronavirus son una familia de virus capaces de producir enfermedades en animales y humanos. En estos últimos, pueden causar infecciones respiratorias que van desde un resfriado común hasta cuadros clínicos graves ⁽²⁾. En 2002 y 2012, dos coronavirus de origen zoonótico altamente patogénicos ocasionaron en humanos el síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), respectivamente. En diciembre de 2019, apareció por primera vez un brote de un nuevo coronavirus, altamente transmisible y patogénico, designado como SARS-CoV-2 en Wuhan, China. Éste ha superado enormemente tanto en número de infectados como de áreas afectadas al SARS y MERS, siendo el responsable de la enfermedad respiratoria aguda conocida como COVID-19 ⁽³⁾ que ha dado lugar a una pandemia, declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020, que afecta a muchos países de todo el mundo ⁽²⁾ y representa una gran amenaza para la salud pública global ⁽³⁾.

Epidemiología

En España, el primer caso confirmado de SARS-CoV-2 se identifica en Canarias, tratándose de un caso importado que había sido contacto de un caso confirmado en Múnich, Alemania. Se trata de un varón de 26 años, con antecedentes personales de obesidad, que comienza con fiebre el día 29 de enero de 2020, se hospitaliza el día 30 de enero de 2020 y es diagnosticado el día 31 de enero de 2020 ⁽⁴⁾.

Desde entonces hasta el mes de mayo inclusive, tiene lugar la primera ola de la pandemia en el país. Según la extracción de datos realizada por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) el 21 de mayo de 2020 mediante la plataforma informática SiViES (Sistema para la Vigilancia en España), el número total de casos de COVID-19 confirmados por cualquier técnica con fecha de diagnóstico anterior al 11 de mayo de 2020 es de 250.287, de los cuales:

- El 56,6% son mujeres cuya mediana de edad es de 60 años.
- El 24,1% son personal sanitario.
- El 38,4% han sido hospitalizados.
- El 54% ha desarrollado neumonía.

*Vacunación antigripal y correlación con la gravedad de infección por SARS-CoV-2.
Estudio en la Comunidad Canaria.*

- El 3,9% ha sido admitido en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).
- El 8,2% ha fallecido ⁽⁵⁾.

Mientras que, en la comunidad autónoma de Canarias a fecha del 21 de mayo de 2020 el número casos confirmados es de 2325, de los cuales:

- 207 son activos.
- 1962 han sido cerrados por alta médica.
- 157 han fallecido ⁽⁶⁾.

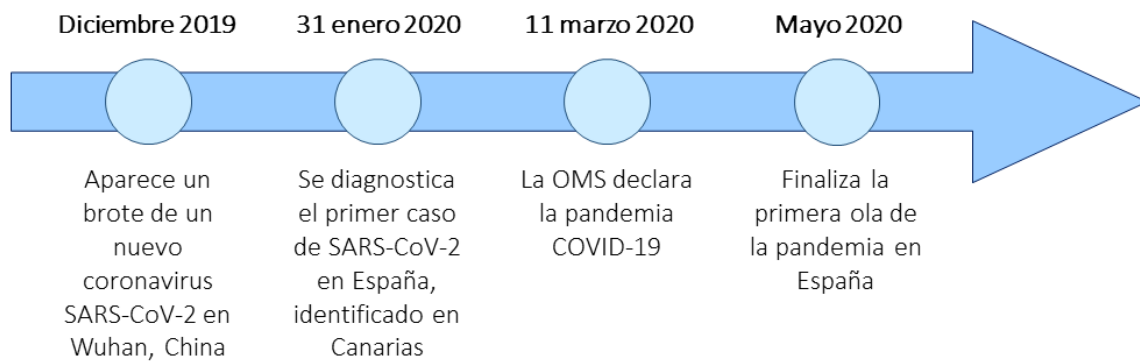


Figura 1. Primera ola de la COVID-19 en España.

Características del virus

El SARS-CoV-2 es un virus que pertenece a la familia *Coronaviridae*, que se caracteriza por ser virus ARN monocatenarios positivos. Los coronavirus se subdividen en los géneros alfa, beta, gamma y deltacoronavirus. Los dos primeros infectan principalmente a mamíferos; mientras que, los dos últimos infectan a aves. Los géneros alfa y betacoronavirus están formados por los coronavirus humanos HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 ⁽⁷⁾, los cuales típicamente infectan sólo las vías respiratorias altas y causan síntomas leves ⁽⁸⁾. Dentro del género beta también se encuentran el SARS-CoV-1, el MERS-COV ⁽⁷⁾ y el SARS-CoV-2, los cuales son capaces de afectar a las vías respiratorias bajas produciendo neumonía ⁽⁸⁾. Tanto el SARS-CoV como el MERS-CoV son virus de origen zoonótico, altamente patogénicos, que han ocasionado epidemias en las dos últimas décadas. Para ambos, los murciélagos son huéspedes naturales. Estos virus acceden a la población humana a través de huéspedes intermediarios. En el caso del SARS-CoV, el huésped predominante son los gatos de algalia; mientras que, en el MERS-CoV son los dromedarios. La transmisión de murciélagos a huéspedes intermediarios permite numerosas

*Vacunación antigripal y correlación con la gravedad de infección por SARS-CoV-2.
Estudio en la Comunidad Canaria.*

replicaciones y mutaciones antes de producirse la transmisión humana ⁽⁷⁾. En diciembre de 2019, se identificó por primera vez en China un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2 ⁽³⁾. La evolución de este virus se basa en sus características filogenéticas y taxonómicas ⁽⁷⁾, teniendo una similitud genética del 79% con el SARS-CoV ⁽⁸⁾.

Interacción del virus con el huésped

En la superficie del virus se expresa la proteína “spike” (S) que le confiere la apariencia de "corona" y constituida por:

- La subunidad S1: tiene un dominio amino terminal y un dominio de unión al receptor (RBD).
- La subunidad S2: tiene una región de péptido de fusión (FP) y dos regiones de repetición de heptada: HR1 y HR2.

El RBD se une a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de la célula huésped. Dicha unión da lugar a la endocitosis del virión SARS-CoV-2 y su exposición a las proteasas celulares. A continuación, la subunidad S1 se escinde, exponiendo el péptido de fusión, que se inserta en la membrana de la célula huésped. Luego, la subunidad S2 se pliega sobre sí misma uniendo las regiones HR1 y HR2. Esto produce la fusión de membrana y liberación del paquete viral en el citoplasma. Además, para procesar la proteína S y facilitar su entrada también son necesarias las escisiones de la furina y de la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2). Por lo tanto, el tropismo por SARS-CoV-2 depende de la expresión de proteasas celulares y de ACE2 ⁽⁸⁾.

Infección y respuesta inmune

El SARS-CoV-2 infecta a las células epiteliales de las vías respiratorias, las células epiteliales alveolares, las células endoteliales vasculares y los macrófagos en el pulmón, todas las cuales expresan los receptores de superficie de la ACE2 y TMPRSS2. La replicación activa y la liberación del virus hacen que la célula huésped sufra una piroptosis y libere patrones moleculares asociados al daño (DAMPs). Éstos son reconocidos por las células epiteliales vecinas, células endoteliales y macrófagos alveolares dando lugar a la producción de citoquinas pro-inflamatorias (IL6, IP10, MIP1alfa, MIP1beta y MCP1). Estas últimas atraen monocitos, macrófagos y células T al lugar de infección promoviendo una mayor inflamación (IFN γ producido por las células T) y estableciendo un circuito de retroalimentación proinflamatorio. En una respuesta inmune defectuosa, esto puede dar lugar

*Vacunación antigripal y correlación con la gravedad de infección por SARS-CoV-2.
Estudio en la Comunidad Canaria.*

a una acumulación de células inmunes en los pulmones, causando una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias que consecuentemente dañan el parénquima pulmonar: edema pulmonar y neumonía. Luego, la tormenta de citoquinas resultante circula hacia otros órganos provocando un daño multiorgánico. Además, los anticuerpos no neutralizantes producidos por las células B pueden potenciar la infección por SARS-CoV-2 a través de la potenciación dependiente de anticuerpos (ADE), lo que agrava aún más el daño orgánico. Por otra parte, en una respuesta inmune adecuada, la inflamación inicial atrae a las células T específicas del virus al lugar de infección, donde pueden eliminar las células infectadas antes de que el virus se propague. Los anticuerpos neutralizantes inactivan el virus, y los macrófagos alveolares pueden reconocer los virus neutralizados y las células apoptóticas para eliminarlos mediante fagocitosis. Estos procesos dan lugar a la eliminación del virus y a una inflamación y daño pulmonar mínimo con la consecuente recuperación ⁽⁸⁾.

Transmisión del virus

El SARS-CoV-2 puede transmitirse por vía aérea entre humanos a través de gotas, aerosoles y superficies inertes. Las personas infectadas propagan partículas virales cuando hablan, respiran, tosen o estornudan. Si son de gran tamaño caen más rápido de lo que tardan en evaporarse, por lo que se depositan cerca en forma de gotas pudiendo contaminar superficies. Mientras que, si son de pequeño tamaño, se evaporan rápidamente en forma de aerosoles, los cuales permanecen en el aire y alcanzan más distancia que las gotas. Los aerosoles pequeños son más susceptibles de ser inhalados profundamente por el pulmón, lo que origina infecciones de las vías respiratorias bajas, mientras que las gotas grandes quedarían atrapadas en las vías aéreas superiores. Las superficies inertes recogen las gotas contaminadas de SARS-CoV-2 y cuando el huésped las toca podría infectarse ⁽⁹⁾.

Cuadro clínico

El SARS-CoV-2 puede afectar a población de todas las edades, pero principalmente incide en personas con una media de 50 años ⁽³⁾. Una vez producida la infección, el periodo de incubación medio es de aproximadamente de 4-5 días antes de la aparición de la clínica ⁽⁸⁾.

Los síntomas más frecuentes son fiebre, tos seca y astenia. En muchos casos, especialmente en niños y jóvenes, los pacientes son asintomáticos o presentan este cuadro clínico leve. Mientras que, personas mayores de 60 años o con comorbilidades tienen un mayor riesgo de desarrollar un cuadro clínico grave, con necesidad de hospitalización, que

*Vacunación antigripal y correlación con la gravedad de infección por SARS-CoV-2.
Estudio en la Comunidad Canaria.*

podría ser mortal ⁽³⁾. Otros síntomas menos comunes son cefalea, anorexia, dolor de garganta, dolor en el pecho, hemoptisis, escalofríos, diarrea, náuseas, vómitos, ageusia y anosmia ⁽³⁾.

A los 5-6 días del inicio de la clínica la carga viral alcanza su pico y alrededor de los días 8-9 los casos graves evolucionan a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Sin embargo, la gravedad no depende solamente de la carga viral sino de la respuesta del huésped, ya que este virus es capaz de generar una respuesta inflamatoria agresiva que terminará por dañar las vías respiratorias, así como de la avanzada edad del paciente. Dicho SDRA puede conducir a la insuficiencia respiratoria, que es la causa de muerte en el 70% de fallecimientos. Además, la liberación de citoquinas por el sistema inmunitario en respuesta a la infección viral y/o infecciones secundarias puede originar una tormenta de citoquinas con síntomas de sepsis que son la causa de muerte en el 28% de fallecimientos. En estos casos, la inflamación descontrolada produce un daño multiorgánico que afecta principalmente a los sistemas cardíaco, hepático y renal ⁽⁸⁾.

Por otra parte, se ha observado que algunas personas que han padecido la enfermedad continúan experimentando síntomas, lo que se conoce como COVID-19 post-agudo o COVID persistente cuando perduran más de 3 semanas o COVID crónico cuando aparecen por más de 12 semanas desde la aparición de los primeros síntomas. La clínica es muy variada y pueden aparecer tos, febrícula, astenia, cefalea, disnea, dolor de pecho, mialgias, alteraciones neurocognitivas, debilidad y molestias gastrointestinales, entre otros ⁽¹⁰⁾.

Grupos de riesgo

Según datos del CCAES, los grupos que tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por SARS-CoV-2 son personas con: edad >60 años, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, inmunodepresión, embarazo, enfermedad hepática crónica, enfermedad renal crónica y obesidad ⁽¹¹⁾.

Diagnóstico

Pruebas diagnósticas

Se utilizan para confirmar la presencia de SARS-CoV-2, ya que la clínica del paciente puede ser común a otras infecciones virales o bacterianas. Las principales son ⁽¹²⁾:

	RT-PCR o reacción en cadena de la polimerasa inversa	Test ELISA	Test rápido de anticuerpos
Tipo de muestra	Frotis nasofaríngeo u orofaríngeo	Suero o plasma	Suero o plasma
Objetivo	Detección de ARN del virus SARS-CoV-2 mediante la amplificación exponencial del ADN complementario detectada en tiempo real	Detección de anticuerpos IgM/IgG o IgG RBD mediante un ensayo colorimétrico	Detección de anticuerpos IgM/IgG mediante el cambio de color de la tira en el ensayo de flujo lateral
Ventajas	Gold-standard Detección precisa de la presencia del virus al inicio de la enfermedad	Precio bajo Detección precisa de IgM/IgG varios días después del inicio de la infección	Precio muy bajo Fácil de usar Resultados rápidos (20-60 minutos) Detección precisa de IgM/IgG varios días después del inicio de la infección
Limitaciones	Prueba laboriosa Coste elevado Es necesario que se realice con equipos especializados Puede perder sensibilidad a partir del quinto día desde el inicio de los síntomas Es susceptible a errores en la recolección de la muestra Tiempo de ejecución de 4 a 6 horas	Baja sensibilidad en los primeros días de enfermedad Requiere pruebas de reactividad cruzada Es necesario que se realice con equipos especializados Tiempo de ejecución de 3,5 a 4 horas	Baja sensibilidad en los primeros días de enfermedad Requiere pruebas de reactividad cruzada

Tabla 1. Comparativa de las diferentes pruebas diagnósticas principales frente a la COVID-19. *Fuente: Virtudes y dificultades en los test diagnósticos de la infección por el SARS-CoV-2* ⁽¹²⁾.

Pruebas de imagen

Los hallazgos radiológicos no son específicos para la infección por SARS-CoV-2. La radiografía de tórax es la prueba inicial para estudiar casos sospechosos de neumonía, mientras que la tomografía computerizada (TC) es de mayor utilidad en pacientes con enfermedades pulmonares preexistentes ⁽¹³⁾.

RT y TC	Ecografía pulmonar*
<ul style="list-style-type: none"> - Opacidad en vidrio esmerilado - Afectación bilateral - Distribución periférica - Afectación de campos pulmonares inferiores - Afectación multilobar - Engrosamiento septal interlobular o pleural - Consolidación alveolar - Broncograma aéreo 	<ul style="list-style-type: none"> - Líneas B - Alteraciones de la línea pleural - Engrosamiento pleural - Derrame pleural - Consolidación - Broncograma aéreo <p>*La ecografía es incapaz de discernir la cronicidad de las lesiones</p>

Tabla 2. Imágenes sugestivas de neumonía por COVID-19. *Fuente: Aspectos básicos de la COVID-19 para el manejo desde atención primaria* ⁽¹³⁾.

Medidas de prevención de la transmisión de SARS-CoV-2

Las estrategias de prevención frente al SARS-CoV-2 deben ser una combinación de medidas, de forma que usándolas conjuntamente, permitan una mejor protección. Debemos tener en cuenta que ninguna de las medidas de protección es 100% eficaz por sí misma, y que en el momento actual la evidencia científica acerca de la efectividad de estas medidas frente al SARS-CoV-2 es limitada.

Las recomendaciones según la evidencia científica y la factibilidad son las siguientes:

- Dependientes de la persona:
 - Usar mascarillas homologadas (quirúrgicas y autofiltrantes) cubriendo nariz, boca y mentón sin sobrepasar su tiempo de uso, utilizándolas siempre en

*Vacunación antigripal y correlación con la gravedad de infección por SARS-CoV-2.
Estudio en la Comunidad Canaria.*

espacios cerrados y también en abiertos. Con ello se limita la emisión de bioaerosoles y se evita la inhalación de los mismos.

- Mantener una distancia física interpersonal de al menos 1,5 m. Para ello, se pueden reducir aforos.
- Realizar el mayor número de actividades posibles al aire libre.
- Evitar o reducir el tiempo de permanencia en los ambientes interiores concurridos y mal ventilados.
- Dependientes del ambiente interior:
 - Ventilación natural o mecánica de espacios interiores. Siempre es preferible la ventilación natural cruzada, dado que con la mecánica el aire no recircula.
 - Retención de bioaerosoles y purificación del aire. Filtración del aire, sistemas de purificación autónomos con filtros HEPA o tratamientos germicidas⁽¹⁴⁾.

Tratamiento

Actualmente, no existe un tratamiento específico para el SARS-CoV-2 con suficiente evidencia científica. Por lo que, el manejo depende de la gravedad de la enfermedad y de la fase evolutiva de la infección. Los casos asintomáticos o leves-moderados, se resuelven de manera espontánea o con tratamiento sintomático, aunque requieren de un seguimiento estrecho hasta su recuperación para el diagnóstico precoz del deterioro clínico que podría tener lugar a partir de los días 7-8 desde el inicio de los síntomas. Sin embargo, los casos graves y críticos requieren de un tratamiento específico⁽¹³⁾.

Gravedad	Descripción	Ámbito	Tratamiento
Enfermedad no complicada Neumonía leve	Síntomas locales en vías respiratorias altas y/o bajas sin signos de gravedad: Escala CURB65 \leq 2, saturación (SatO ₂) > 90%	Ambulatorio, domiciliario	Vigilancia telefónica periódica en pacientes con alto riesgo de progresión Auto-vigilancia de síntomas de riesgo Valorar trombopprofilaxis si existe un riesgo trombótico alto Valorar antibioterapia si existe una elevada sospecha de coinfección

*Vacunación antigripal y correlación con la gravedad de infección por SARS-CoV-2.
Estudio en la Comunidad Canaria.*

Neumonía grave Distrés respiratorio SDRA Sepsis	SatO ₂ < 90% o frecuencia respiratoria (FR) de ≥ 30 rpm u otros signos de gravedad Dificultad respiratoria grave Infiltrados radiográficos bilaterales Disfunción orgánica, con un cambio agudo en la escala SOFA ≥2 puntos	Ingreso hospitalario	Oxigenoterapia con mascarilla o ventilación mecánica (VM) no invasiva o invasiva, sistema de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en SDRA Profilaxis tromboembólica. Considerar antibioterapia si hay coinfección o sobreinfección bacteriana, basada en resultados de estudios microbiológicos Remdesivir (IV) durante 5 días: si SatO ₂ basal ≤ 94% Dexametasona 6 mg durante 7 - 10 días: si VM o ECMO, Ventilación mecánica o ECMO o necesidad de oxigenoterapia para mantener una SatO ₂ > 94%
Shock séptico	Fallo multiorgánico	Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)	Mantener remdesivir (prolongar 10 días) y dexametasona

Tabla 3. Manejo terapéutico de los pacientes con COVID-19.. *Fuente: Aspectos básicos de la COVID-19 para el manejo desde atención primaria* ⁽¹³⁾.

En los casos leves-moderados y graves debe realizarse un seguimiento tras el alta hospitalaria durante un mínimo de dos semanas. De este modo, se consigue detectar el deterioro temprano de la fase aguda, así como la persistencia de los síntomas (COVID-19 postagudo o COVID persistente) o las posibles secuelas ⁽¹³⁾.

Gripe estacional

La gripe estacional es la mayor causa de morbilidad, mortalidad y uso de los servicios sanitarios en el mundo. Según datos de la OMS, más de 650.000 muertes están asociadas a la gripe cada año ⁽¹⁵⁾.

Características del virus de la gripe.

Los virus responsables de la gripe provienen de la familia *Orthomyxoviridae*, que se caracterizan por ser virus ARN monocatenarios negativos. Dentro de esta familia encontramos varios tipos de virus: A, B, C y D; aunque estos dos últimos no suelen tener un papel muy relevante en las infecciones por virus de la gripe.

Ambos tipos, A y B, presentan una estructura característica, de entre 80 y 120 nm de diámetro, que envuelve un genoma conformado por 8 fragmentos de ARN monocatenario. A pesar de sus diferencias antigénicas, las proteínas que codifican los segmentos de dicho genoma tienen funciones similares:

- Tres segmentos codifican 3 proteínas encargadas de la síntesis y replicación de ARN en las células infectadas: PB1, PB2 y PA.
- Dos segmentos codifican la hemaglutinina, que es una glicoproteína encargada de mediar la unión de la partícula viral con la célula huésped; y la neuraminidasa, que se encarga de la liberación de los viriones.
- El segmento 5 codifica la nucleoproteína, que une el ARN del genoma.
- Los segmentos 6 y 8 codifican varias proteínas: M1(*matrix protein*), M2(*membrane protein*), NS1(*nonstructural protein*), y NEP (*nuclear export protein*) ⁽¹⁶⁾.

Deriva antigénica o “antigenic drift”.

A través de diversas mutaciones puntuales en la estructura de la hemaglutinina y de la neuraminidasa, los virus de la gripe son capaces de escapar a la inmunidad mediada por anticuerpos que desarrollan los individuos que han pasado la infección o que han sido vacunados. Este proceso se denomina deriva o “drift” antigénico, y es el responsable de que las vacunas de la gripe deban actualizarse cada año ⁽¹⁶⁾.

Salto antigénico o “antigenic shift”.

El salto antigénico consiste en grandes cambios en la estructura de la hemaglutinina de los virus del tipo A, con o sin cambio en la neuraminidasa. Estos cambios se relacionan con la aparición de nuevas cepas de virus muy diferentes a las variantes responsables de la

*Vacunación antigripal y correlación con la gravedad de infección por SARS-CoV-2.
Estudio en la Comunidad Canaria.*

gripe estacional. Los virus que circulan de forma predominante, siendo responsables de los brotes de gripe anuales, son: H3N2, H1N1 (derivados de H1N1pdm09) y dos linajes del tipo B.

Epidemiología y nomenclatura.

El virus de la gripe tipo A en humanos tiene origen aviar y porcino. Su introducción y adaptación a los humanos está causada por epidemias globales que propiciaron su continua circulación entre la población mundial, comportándose de forma estacional ⁽¹⁷⁾.

Los virus tipo A se clasifican en dos subtipos, basándose en la combinación de dos glicoproteínas de su superficie: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Existen 18 subtipos de hemaglutinina y 11 subtipos de neuraminidasa (desde 1H hasta 18H, y 1N hasta 11N, respectivamente). Los subtipos responsables de la gripe estacional y que habitualmente circulan entre humanos son: A/H1N1 y A/H3N2 ⁽¹⁸⁾.

El virus tipo B se clasifica principalmente en dos grandes linajes: B/Victoria y B/Yamagata. Tienen como peculiaridad que sus características genéticas y antigénicas cambian más lentamente que los tipo A ⁽¹⁷⁾.

Interacción del virus con el huésped.

La replicación viral tiene lugar en las células epiteliales del tracto respiratorio. El ciclo celular comienza con la unión del virus a la célula diana, dicha unión está mediada por la hemaglutinina viral. Posteriormente, el virus es introducido al citoplasma mediante endocitosis.

Tras la fusión, el contenido del virus se libera al citoplasma, incluyendo su material genético en forma de 8 ribonucleoproteínas virales. Éstas son transportadas al núcleo celular, donde tiene lugar la transcripción y replicación del RNA viral. Las cadenas de RNA mensajero son exportadas al citoplasma para su traducción. Los nuevos viriones se forman a partir del citoplasma de la célula huésped que engloba a las proteínas virales y el material genético.

La replicación viral termina desencadenando la muerte celular. Además, los productos virales generan una respuesta pro-inflamatoria, que es responsable de la activación de la inmunidad innata y adaptativa. Sin embargo, esta respuesta en exceso puede ser un factor precipitante de complicaciones como la neumonía ⁽¹⁶⁾.

Transmisión del virus.

La principal fuente de infección es la persona enferma. El virus se transmite por vía aérea mediante microgotas, que expulsa la persona enferma al hablar, toser o estornudar. Aunque en menor medida, también puede transmitirse por contacto directo.

Las personas enfermas son transmisoras del virus, desde un día antes de la aparición de síntomas hasta 3-7 días después de haber comenzado el cuadro. Los niños pueden ser transmisores durante más tiempo que los adultos.

Una característica de los virus de la gripe es que pueden saltar entre especies, y con frecuencia infectan a animales como aves, caballos o cerdos, pudiendo generar nuevas variantes de estos virus ⁽¹⁹⁾.

Cuadro clínico.

La presentación clínica de la gripe estacional depende de las características del huésped como del virus, pudiendo encontrarnos desde sujetos asintomáticos hasta cuadros fulminantes, llegando incluso a provocar la muerte.

Los síntomas suelen aparecer tras un periodo de incubación de 1-2 días, y se presentan como: fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, mialgia, malestar general; acompañado de tos no productiva, secreción nasal y dolor de garganta.

La fiebre suele ser el signo más importante, siendo más elevada durante las primeras 24 horas del cuadro clínico. Tanto la fiebre como los síntomas asociados no suelen durar más de 3 días, pero pueden persistir hasta 8 días en algunos casos. Sin embargo, la tos y el malestar pueden continuar incluso dos semanas después de la resolución de la fiebre. Asimismo, pueden aparecer síntomas gastrointestinales, aunque son más frecuentes en niños. La diseminación viral comienza durante el periodo de incubación y presenta su pico máximo durante los dos primeros días del cuadro clínico, disminuyendo hasta cantidades indetectables después de una semana. La capacidad de diseminación se encuentra muy relacionada con la severidad de los síntomas ⁽²⁰⁾.

Complicaciones pulmonares.

Una complicación frecuente es la neumonía, destacando la neumonía primaria asociada al virus de la gripe y la neumonía bacteriana secundaria. También se han descrito combinaciones de ambas situaciones. En el primer caso, los pacientes presentan los síntomas típicos del cuadro gripal, seguido de una descompensación respiratoria. La neumonía

*Vacunación antigripal y correlación con la gravedad de infección por SARS-CoV-2.
Estudio en la Comunidad Canaria.*

bacteriana aparece de forma bifásica, apareciendo en primer lugar un cuadro gripal típico que se resuelve. Entre 4 y 14 días más tarde, vuelve a aparecer fiebre con disnea y tos productiva, e imágenes de consolidación en la radiografía de tórax. Los microorganismos más frecuentes en el cultivo de esputo son: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (incluyendo MRSA), y *Haemophilus influenzae*. Una gran proporción de las muertes durante la pandemia de 2009, fue debida a la neumonía bacteriana.

El virus de la gripe también se ha asociado con bronquiolitis y laringitis. Además, puede desencadenar exacerbaciones de enfermedades pulmonares crónicas ⁽²⁰⁾.

Complicaciones no pulmonares.

El virus de la gripe también puede causar efectos sistémicos en otros órganos, como: miositis, rabdomiolisis, fallo renal, complicaciones cardíacas y manifestaciones neurológicas ⁽²⁰⁾.

Diagnóstico.

Se trata de un diagnóstico fundamentalmente clínico, teniendo en cuenta la sintomatología y la temporada gripal. Sin embargo, el diagnóstico etiológico sólo puede obtenerse mediante el aislamiento del virus, ya sea de forma directa o mediante serología. El aislamiento viral es de especial importancia en los grupos de riesgo y como parte del estudio de la situación epidemiológica, con el fin de anticiparse a posibles cepas susceptibles de generar pandemias y para preparar las vacunas.

A través de laboratorios de referencia, se realiza la detección viral mediante técnicas como: aislamiento viral, detección de proteínas virales, detección de ácidos nucleicos, o cuantificación de anticuerpos en sangre ⁽¹⁹⁾.

Vigilancia y actividad. Temporada gripal 2019-2020.

Sistemas de vigilancia.

Los sistemas empleados para la vigilancia epidemiológica de la gripe estacional en la Comunidad Autónoma de Canarias son los siguientes: el sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO), la Red Centinela Canaria, la vigilancia de los Casos Hospitalizados Confirmados de Gripe no graves (Chosp), y la vigilancia de los Casos Graves Hospitalizados Confirmados de Gripe (CGHCG). Además, se registran las defunciones por gripe, fundamentalmente entre los CGHCG. La declaración de los casos por cualquiera de

*Vacunación antigripal y correlación con la gravedad de infección por SARS-CoV-2.
Estudio en la Comunidad Canaria.*

estas vías, se realiza a través de la plataforma informática de la “Red de Vigilancia Epidemiológica Canaria” (ReVeCa).

El Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín (HUGCDN) funciona como laboratorio de referencia para el procesamiento de las muestras recogidas y la identificación de los virus de gripe.

El Servicio de Epidemiología y Prevención de la Dirección General de Salud Pública del SCS es el encargado de coordinar el funcionamiento de la Red y de elaborar los informes semanales que se remiten cada semana a la Red Nacional de Vigilancia de la Gripe ⁽²¹⁾.

Temporada 2019-2020.

Según los datos recogidos en el Informe de Vigilancia de Gripe en Canarias, la temporada 2019-2020 se caracterizó por tener una incidencia mayor a la temporada anterior, con una Incidencia Acumulada semanal de 281,05/100.000 hab. Además, el inicio de la onda epidémica fue más temprano que en la temporada anterior, en torno a la semana 50 de 2019.

Es destacable que a partir de la semana 10 de 2020 se inicia un descenso, que desaparece hacia la semana 14, coincidiendo con la irrupción de la pandemia por Covid-19.

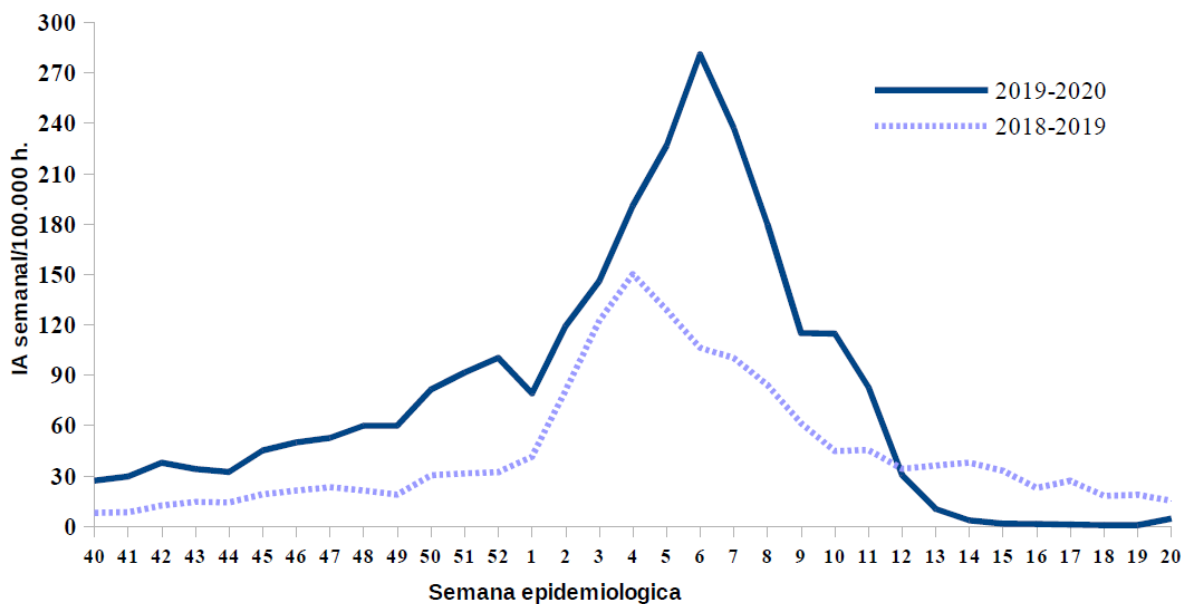


Figura 2. Incidencia acumulada semanal de gripe en Canarias, 2018/19 y 2019/20 (Datos del Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria). *Fuente: Informe Vigilancia de Gripe en Canarias. Temporada 2019 – 20.*

En cuanto al tipo de virus circulante durante esta temporada, de las 2.579 detecciones por el sistema centinela, el 57,4% fueron de virus de la gripe A, el 42,4% virus tipo B y el 0,1% virus C. De los virus de la gripe A subtipados, el 84% fueron A(H1N1)pdm09 y el 16% A(H3N2). Respecto a los virus B, se caracterizaron 84 virus del linaje Victoria y 1 del linaje Yamagata.

Se registraron 665 casos hospitalizados confirmados de gripe no graves (Chosp), siendo menor con respecto a la tasa nacional (59,9 casos/100.000 hab). Siendo mayor la proporción entre los mayores de 64 años. La tasa de incidencia acumulada de CGHCG fue de 11,61 casos/100.000 hab. En total, se notificaron 250 CGHCG, 86 casos fueron admitidos en UCI y 36 casos fallecieron.

Las complicaciones más frecuentes fueron la neumonía (77,2%), el distrés respiratorio agudo (27,6%) y la co-infección (19,6%). Un 13,77% de los casos en los que estaba indicada la vacunación antigripal, habían recibido la vacuna.

A nivel nacional, el sistema MOMO (Sistema de Vigilancia de la Mortalidad Diaria) estimó un exceso de mortalidad por todas las causas que se concentró en los mayores de 64 años, y que coincidió con el desarrollo de la onda epidémica gripal. Posteriormente, un exceso de mortalidad mucho mayor, coincidiendo con la pandemia de COVID-19, que se concentró principalmente en los mayores de 64 años ⁽²¹⁾.

Tratamiento.

El tratamiento del cuadro viral sin complicaciones suele ser enfocado a la sintomatología ⁽¹⁹⁾.

Con respecto a los antivirales, existen cuatro agentes aprobados por la FDA y recomendados por el CDC para el tratamiento y la quimiopprofilaxis de la gripe: oseltamivir, zanamivir, peramivir, y baloxavir. Se recomienda iniciar únicamente el tratamiento con antivirales en aquellos pacientes con sospecha de influenza o confirmada que:

- Estén hospitalizados
- Padezcan una enfermedad progresiva grave o con complicaciones
- Aquellos que corren mayor riesgo de tener complicaciones por gripe

No se debe esperar a los resultados del laboratorio de confirmación de infección por el virus de la gripe y se debe empezar el tratamiento lo antes posible ⁽²²⁾.

*Vacunación antigripal y correlación con la gravedad de infección por SARS-CoV-2.
Estudio en la Comunidad Canaria.*

Vacunación antigripal.

La vacunación antigripal es una medida de prevención fundamental para minimizar el impacto de la gripe estacional y sus complicaciones, disminuyendo así los gastos que supone esta enfermedad para la sanidad pública.

La OMS recomienda como objetivo a cumplir una cobertura vacunal en torno al 75% de la población diana. Es por ello que es fundamental su promoción entre los grupos de riesgo, para así alcanzar un porcentaje adecuado de población inmunizada.

Composición.

En España existe una campaña anual de vacunación frente a la gripe, que se inicia cada otoño, anticipándose a la temporada gripal. Existen varios tipos de vacunas: vacunas de virus atenuados (elaboradas a partir del virus debilitado) y vacunas de virus inactivados (elaboradas a partir de virus muertos). Además, en la mayoría de países, incluyendo España, las vacunas de virus completos se han sustituido por vacunas de virus fragmentados y de subunidades que son menos reactivas. Durante la temporada 2019-2020, la vacunas empleadas en España son de virus inactivados, siendo éstas de dos tipos: trivalentes (dos cepas del tipo A, H1N1 y H3N2, y una cepa del tipo B) o tetravalentes (dos cepas de cada tipo de virus) ⁽²³⁾.

La OMS publica una serie de recomendaciones acerca de las cepas que deben contener las vacunas de cada temporada en función de los datos recogidos acerca de las cepas circulantes en el hemisferio contrario.

Efectividad y seguridad.

La eficacia protectora de la vacuna de la gripe depende principalmente de dos factores: la edad y el estado de salud de la persona vacunada; y la concordancia de las cepas circulantes con las que contiene la vacuna.

Según los datos del Informe de Vigilancia de la Gripe en España, se ha estimado un impacto muy positivo del programa de vacunación en mayores de 64 años. La vacuna antigripal fue capaz de prevenir en este grupo de edad un 26% de hospitalizaciones, 40% de admisiones en UCI, y un 37% de las defunciones por todas las causas atribuibles a la gripe ⁽²⁴⁾.

En cuanto a la seguridad de la vacuna, se ha demostrado mediante multitud de estudios la seguridad de la vacuna antigripal. El efecto adverso más frecuente tras su

*Vacunación antigripal y correlación con la gravedad de infección por SARS-CoV-2.
Estudio en la Comunidad Canaria.*

administración es la inflamación y/o dolor en el lugar de inyección, que suele durar menos de 48 horas y no interfiere con la vida normal de la persona. También pueden aparecer reacciones como fiebre, malestar o mialgias, que se inician en las 6-12 primeras horas y duran 1-2 días ⁽²⁵⁾.

Población diana (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social, 2020)

1. Personas a partir de los 60-65 años de edad. El límite exacto difiere según las CCAA.
2. Personas menores de 60-65 años con un alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe.
3. Personas que pueden transmitir la gripe a aquellas que tienen un alto riesgo de presentar complicaciones.
4. Otros grupos en los que está recomendada la vacunación:
 - a. Personas que trabajan en servicios públicos esenciales.
 - b. Personas que trabajan con exposición laboral directa a aves domésticas o a cerdos en granjas o explotaciones avícolas o porcinas, y también a aves silvestres.

Ratios de vacunación en Canarias.

A nivel nacional, según datos del Ministerio de Sanidad, el porcentaje de vacunación en la temporada 2019-2020, fue de un 54,7% en población \geq 65 años; en embarazadas de un 50% %, siendo el porcentaje más alto de las últimas 3 temporadas; y en el personal sanitario un 39,4% ⁽²⁶⁾.

En los datos recogidos en el Informe de Vigilancia de Gripe en Canarias, se dispone de información sobre el estado vacunal de 695 pacientes (un 97.2% del total de casos registrados por la Red Centinela Canaria). De los 695 casos, estaban vacunados 27 (4,03%). De los pacientes menores de 60 años que presentaban algún factor de riesgo, estaba vacunado el 10,16%; y entre los pacientes de 60 años o más, el 21,88%. Finalmente del total de casos en los que estaba recomendada la vacunación, sólo el 12,5% de los casos se había vacunado ⁽²¹⁾.

Grupo de edad	Factor de riesgo	Total de pacientes registrados	Pacientes vacunados	%
< 60 años	NO/Desconocido	535	8	1,5%
	SI	127	12	9,45%
≥ 60 años		33	7	21,21%
Total		695	27	3,88%
Con indicación vacunal		160	19	11,88%

Tabla 4. Estado vacunal de los casos de gripe por edad y factor de riesgo, en Canarias, 2019/20, (Red Centinela Canaria). *Fuente: Informe Vigilancia de Gripe en Canarias. Temporada 2019 – 20⁽²⁷⁾.*

HIPÓTESIS

“La vacunación de la gripe disminuye la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 al disminuir la co-morbilidad”.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Comprobar el porcentaje de ingreso hospitalario, ingreso en UCI y fallecimiento por SARS-CoV-2 entre vacunados y no vacunados frente a la gripe.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Valorar la relación entre la vacunación de la gripe y la gravedad del cuadro por SARS-CoV-2.
- Valorar la relación entre la vacunación de la gripe y los factores de riesgo para SARS-CoV-2.
- Valorar la relación entre la vacunación de la gripe y la sintomatología para SARS-CoV-2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presenta un estudio descriptivo, observacional, de carácter retrospectivo en el que se incluye a los contagiados por el virus SARS-CoV-2 en Canarias durante la primera ola de la pandemia de COVID-19, desde el 31 de enero de 2020 al 31 de mayo de 2020.

La revisión bibliográfica de la información científica disponible sobre el tema propuesto se realiza a través del buscador PubMed. Las palabras claves utilizadas fueron: “influenza”, “covid-19”, “SARS-CoV-2”, “coronavirus”, “vaccine”, usadas tanto de forma aislada como combinada. Además, se consultaron informes extraídos de las páginas oficiales del CDC, de la OMS, del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España, del Instituto de Salud Carlos III, y del Gobierno de Canarias.

Los criterios de inclusión seleccionados para este estudio son: haber contraído la infección por SARS-CoV-2, estar recogido en la base de datos de la Red de Vigilancia Epidemiológica de Canarias (ReVeCa), y tener datos sobre vacunación en DragoAP.

Los grupos a estudio son: no vacunados frente a la gripe, vacunados frente a la gripe durante la campaña 2019/2020, vacunados frente a la gripe durante alguna de las cinco últimas campañas de vacunación (comprendidas entre las campañas 2014/2015 a 2018/2019) y vacunados frente a la gripe durante la campaña 2019/2020 que también se hayan vacunado alguna vez en las últimas cinco campañas. A su vez, se han clasificado dichos grupos en sintomáticos o asintomáticos para la infección por SARS-CoV-2, en función de los factores de riesgo, y de la gravedad del cuadro clínico (ingreso hospitalario y/o ingreso en UCI y/o del fallecimiento).

La recopilación de los datos se realiza a partir de una base de datos extraída de ReVeCa, donde se solicitan todos los casos diagnosticados de SARS-CoV-2 comprendidos entre el 31 de enero de 2020 y el 31 de mayo de 2020, coincidentes con la primera ola de la pandemia, pudiendo existir un posible sesgo de selección porque en este periodo sólo se realizaban PCR a los pacientes sintomáticos. Posteriormente, se ha cruzado la información obtenida con los informes de vacunación en Drago AP de manera individual, debido a que la base de datos sólo recoge la primera dosis de la vacuna de la gripe de algunos individuos. A partir de la base de datos inicial en formato Excel que incluye la población total, los 2447 contagiados por el SARS-CoV-2 durante la primera ola de la pandemia, se analiza un total de

356 casos, de los cuales solo 236 tienen información sobre signos y síntomas, factores de riesgo, hospitalización y fallecimiento.

Para el análisis estadístico, la descripción de la información se ha realizado usando frecuencias y porcentajes, media y desviación típica o mediana e intervalo intercuartílico dependiendo del tipo de variable analizada. La comparación entre variables categóricas (factores de riesgo, síntomas y el desenlace de la enfermedad) con el tipo de vacunación se realizó aplicando el test de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando los valores esperados fueron inferiores a 5. La comparación de variables continuas (edad y número de factores de riesgo presente) con respecto al tipo de vacunación se llevó a cabo con la t-student o la ANOVA, según si se comparó entre dos o más grupos, y con la U-Mann Whitney o Kruskal Wallis, cuando la normalidad no se cumplía (número de factores de riesgo). Adicionalmente, fue aplicado regresión logística, introduciendo como factores y covariables, edad, sexo, tipo de síntomas y número de factores de riesgo, para analizar el ingreso o no en UCI. Todos los análisis fueron llevados a cabo con el SPSS v.25 (IBM SPSS Statistics) y Microsoft Excel 2016, considerando que los resultados son significativos cuando p-valor es menor a 0,05.

Finalmente, se realiza una representación gráfica de los resultados usando Microsoft Excel 2016.

RESULTADOS

La base de datos está constituida por 356 individuos extraídos de una población de 2447 pacientes que contrajeron COVID durante la primera ola de la pandemia en la población canaria. De los 356 pacientes recogidos, 151 (42,4%) son hombres y 205 (57,6%) son mujeres. La edad media es de 56,2 (s.d. 16,8) años, no existiendo diferencia entre sexos ($p = 0,530$). La distribución de grupos de edad también es similar por sexo ($p = 0,251$), con 60 (16,9%) menores de 40 años, 185 (52,0%) entre 40 y 64 años y 111 (31,2%) de 65 o más años.

	No Vacunados (N = 180)	Vacunados			Total (N = 176)	p-valor
		Solo 19/20 (N = 23)	No 19/20 y sí últimas 5 temporadas (N = 57)	En 19/20 y últimas 5 temporadas (N = 96)		
Edad (años)	52,0 ± 15,4	48,7 ± 16,9	58,4 ± 18,2	64,5 ± 15,4	60,4 ± 17,3	<0,001
Edad, n (%)						<0,001
< 40	37 (20,6)	8 (34,8)	9 (15,8)	6 (6,3)	23 (13,1)	
40-64	106 (58,9)	11 (47,8)	28 (49,1)	40 (41,7)	79 (44,9)	
≥ 65	37 (20,6)	4 (17,4)	20 (35,1)	50 (52,1)	74 (42,0)	
Sexo						0,940
Hombre	76 (42,2)	8 (34,8)	20 (35,1)	47 (49,0)	75 (42,6)	
Mujer	104 (57,8)	15 (65,2)	37 (64,9)	49 (51,0)	101 (57,4)	
Información COVID disponible	166 (92,2)	14 (60,9)	24 (42,1)	32 (33,3)	70 (39,8)	<0,001

p-valor: comparación entre vacunados y no vacunados.

Tabla 5: Características de los pacientes analizados en función de la vacunación de la gripe.

En la tabla 5 se observa un total de 119 (33,4%) recibieron la vacuna de la gripe en la temporada 19/20 y de estos, 96 (80,7%) también la habían recibido en las últimas 5 temporadas. Hay 57 pacientes que habían recibido la vacuna de la gripe en las últimas 5 temporadas pero que en la temporada 19/20 no lo hicieron. Hay 180 (50,6%) que no han recibido la vacuna ni en la temporada 19/20 ni en las últimas cinco temporadas. La edad media difiere de forma significativa ($p < 0,001$) en estos cuatro grupos, siendo el grupo vacunado en

*Vacunación antigripal y correlación con la gravedad de infección por SARS-CoV-2.
 Estudio en la Comunidad Canaria.*

19/20 y al menos en las últimas cinco temporadas el que mayor edad presenta, con una media de 64,5 (sd 5,49 años), frente al grupo de solo vacunado en 19/20 que tiene una edad media de 48,7 (sd 16,9). De los 356 pacientes COVID analizados, la información sobre síntomas, ingresos, fallecimientos y factores de riesgo asociados fue disponible en 236 (66,3%) pacientes. En el grupo de no vacunados de la gripe, 166 (92,2%) presentan esta información, mientras 70 (39,8%) de los vacunados en alguna temporada de las últimas seis la presentan ($p < 0,001$).

	No Vacunados (N = 166)	Vacunados			Total (N =70)	p-valor
		Solo 19/20 (N = 14)	No 19/20 y sí últimas 5 temporadas (N = 24)	En 19/20 y últimas 5 temporadas (N = 32)		
Signos y síntomas						0,760
Asintomáticos	10 (6,0)	1 (7,1)	2 (8,3)	-	3 (4,3)	
Con síntomas	156 (94,0)	13 (92,9)	22 (91,7)	32 (100)	67 (95,7)	
Nº Factores de riesgo*	1 (0; 2)	0,5 (0; 2)	1 (0; 2)	2 (1; 3)	1 (0; 2)	0,008
Factores de riesgo, n (%)						0,036
0	80 (48,2)	7 (50,0)	9 (37,5)	7 (21,9)	23 (32,9)	
1	36 (21,7)	3 (21,4)	5 (20,8)	7 (21,9)	15 (21,4)	
2	36 (21,7)	3 (21,4)	6 (25,0)	9 (28,1)	18 (25,7)	
3 ó más	14 (8,4)	1 (7,1)	4 (16,7)	9 (28,1)	14 (20,0)	
Ingreso hospitalario	66 (39,8)	4 (28,6)	8 (33,3)	18 (56,3)	30 (42,9)	0,666
Ingreso UCI	9 (5,5)	2 (14,3)	2 (8,3)	5 (15,6)	9 (12,9)	0,064
Fallecimiento	4 (2,4)	-	-	-	-	0,322

p-valor: comparación entre vacunados y no vacunados.
Se muestra frecuencia (porcentaje) y * mediana (P_{25} ; P_{75})

Tabla 6: Características de los pacientes con información COVID analizados.

	No Vacunados (N = 166)	Vacunados			Total (N =70)	p-valor
		Solo 19/20 (N = 14)	No 19/20 y sí últimas 5 temporadas (N = 24)	En 19/20 y últimas 5 temporadas (N = 32)		
Síntomas, n (%)	156 (94,0)	13 (92,9)	22 (91,7)	32 (100)	67 (95,7)	0,760
Fiebre	121 (72,9)	9 (64,3)	15 (62,5)	21 (65,6)	45 (64,3)	0,213
Tos	125 (75,3)	8 (57,1)	20 (83,3)	19 (59,4)	47 (67,1)	0,204
Neumonía	55 (33,1)	3 (21,4)	3 (12,5)	12 (37,5)	18 (25,7)	0,284
Dolor de garganta	36 (21,7)	-	5 (20,8)	9 (28,1)	14 (20,0)	0,862
Escalofríos	41 (24,7)	6 (42,9)	10 (41,7)	8 (25,0)	24 (34,3)	0,152
Dificultad respiratoria	58 (34,9)	3 (21,4)	11 (45,8)	11 (34,4)	25 (35,7)	0,909
Vómitos	12 (7,2)	-	-	2 (6,3)	2 (2,9)	0,241
Diarrea	48 (28,9)	5 (35,7)	3 (12,5)	12 (37,5)	20 (28,6)	0,957
Distress respiratorio agudo	4 (2,4)	1 (7,1)	2 (8,3)	-	3 (4,3)	0,426
Otros cuadros respiratorios graves	2 (1,2)	-	-	-	-	0,885
Fallo renal agudo	4 (2,4)	-	-	1 (3,1)	1 (1,4)	0,633
Otros síntomas/signos clínicos o radiológicos	102 (61,4)	9 (64,3)	11 (45,8)	19 (59,4)	39 (55,7)	0,468
Factores de riesgo						
Diabetes	23 (13,9)	-	6 (25,0)	7 (21,9)	13 (18,6)	0,428
Cardiovascular	47 (28,3)	2 (14,3)	7 (29,2)	22 (68,8)	31 (44,3)	0,023
Hepática	7 (4,2)	-	1 (4,2)	1 (3,1)	2 (2,9)	0,900
Pulmonar	17 (10,2)	1 (7,1)	7 (29,2)	1 (3,1)	9 (12,9)	0,649
Renal	3 (1,8)	1 (7,1)	-	2 (6,3)	3 (4,3)	0,365
Neurológicas	5 (3,0)	-	-	3 (9,4)	3 (4,3)	0,697
Inmunodeficiencias	2 (1,2)	1 (7,1)	1 (4,2)	1 (3,1)	3 (4,3)	0,156
Embarazo	-	2 (14,3)	-	-	2 (2,9)	0,087
Post-parto	-	-	-	-	-	-
Cáncer	4 (2,4)	1 (7,1)	2 (8,3)	1 (3,1)	4 (5,7)	0,241
Otras enfermedades	53 (31,9)	5 (35,7)	7 (29,2)	18 (56,3)	30 (42,9)	0,135

Tabla 7: Características de los pacientes con información COVID analizados.

En la tabla 6 y 7 se muestra la información de los pacientes COVID disponibles en función de la vacunación de la gripe. No se han encontrado diferencias significativas entre los vacunados y no vacunados de la gripe con respecto a tener o no síntomas COVID ($p = 0,760$). Con respecto a los factores de riesgo, y como era esperable, los vacunados presentan mayor número de factores de riesgo ($p = 0,008$), que lleva además a que se vea incrementado en el grupo que se ha vacunado en la temporada 19/20 y también en las últimas 5 temporadas. Así en los vacunados, hay un 45,7% que presentan 2 ó más factores de riesgo frente a los no vacunados, donde este porcentaje es del 30,1% ($p = 0,036$). Adicionalmente, este mismo porcentaje alcanza el 56,2% dentro del grupo vacunados en el 19/20 y en las últimas cinco temporadas. El principal factor de riesgo que repercute en esta diferencia son los problemas cardiovasculares, pasando del 28,3% en los no vacunados al 44,3% en los vacunados ($p = 0,023$), llegando incluso en los vacunado en 19/20 y en la última cinco temporadas al 68,8%. No se observan diferencias significativas entre el número de ingresos hospitalarios, ingresos Uci ni fallecimientos en función de si estaban vacunados o no de la gripe. Los ingresos UCI en los vacunados fue de un 12,9% frente al 5,5% ($p = 0,064$), próximo a la significación, pero influenciado no por el hecho de la vacunación de la gripe, sino que se debe tenían mayor edad (el 38,9% de los ingresado UCI eran > 65 años frente al 23,3% de los no ingresados), mayor gravedad en los síntomas COVID (el 100% de los ingresados UCI tenían síntomas graves frente al 89,8% de los no ingresados) y también un mayor número de factores de riesgo (el 33,3% no presentaban factores de riesgo en el grupo ingresado UCI frente al 45,1% en el grupo no ingresado).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio parecen indicar que no hay relación entre estar vacunado de la gripe y la gravedad del cuadro en la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, refleja otros aspectos importantes que conviene resaltar.

En cuanto a las características de nuestra población a estudio destaca que es homogénea con respecto al sexo, pero con una diferencia significativa en cuanto a los grupos de edad. El grupo vacunados presenta una edad media de 60,4 (sd. 17,3) con respecto al grupo de no vacunados, con una edad media de 52,0 (sd. 15,4). Esto puede ser debido a que la propia indicación de vacunación frente a la gripe hace que las edades de este grupo sean mayores, siendo en la Comunidad Autónoma de Canarias dirigida a mayores de 60 años.

Asimismo, encontramos diferencias entre los distintos grupos de edad, observando que, en mayores de 65 años, el grupo que se vacunó alguna vez en las últimas 5 temporadas, pero no en la 19/20 representa un porcentaje menor que los vacunados en las últimas 6 temporadas, un 35,1% frente a 52,1%, respectivamente. Esto llama la atención, pues la indicación de vacunación en nuestra comunidad es para mayores de 60 años, y carece de sentido que habiéndose vacunado en las temporadas anteriores no lo hagan en esta última.

De cara al análisis en relación con los objetivos de este trabajo nos encontramos con una limitación en la base de datos, ya que la información sobre síntomas, factores de riesgo, ingresos y fallecimiento solo estaba disponible en el 66,3% de la muestra. Esto es debido a que la base de datos de ReVeCa recoge la información a través de un formulario registrado por el médico que declara el caso. El acúmulo de casos condujo a un infraregistro en la primera ola de la pandemia que fue solucionado a partir de junio, cuando se automatizó parte del proceso y se contrató a rastreadores para rellenar la encuesta epidemiológica.

En cuanto a la presencia o no de síntomas durante la infección por SARS-CoV-2 y la vacunación frente a la gripe no encontramos diferencias significativas. Sin embargo, encontramos otra limitación en este aspecto, ya que en el desglose de síntomas en la base de datos encontramos un campo que refiere “Otros síntomas/signos clínicos o radiológicos”. Éste no especifica el tipo de síntoma, y representa en el grupo de no vacunados un 61,4% frente al 55,7% del grupo de vacunados, por lo que no sabemos si podría estar influyendo en los resultados.

Con respecto a los factores de riesgo en la infección por SARS-CoV-2, el grupo de vacunados presenta un mayor número de factores de riesgo que el grupo de no vacunados, existiendo diferencia significativa entre nuestras dos variables. Esto es debido a que dichos factores de riesgo son muy similares a los factores que son indicación de vacunación frente a la gripe. Conviene destacar los factores de riesgo cardiovasculares, importantes en ambos cuadros infecciosos, ya que en el grupo de no vacunados corresponden a un 28,3 % frente al 44,3 % del grupo de vacunados, con una relación estadística claramente significativa (p-valor de 0.023). Asimismo, encontramos que el grupo de personas que se han vacunado durante la temporada 19/20 y durante alguna de las últimas 5 temporadas son la que mayor porcentaje de enfermedades cardiovasculares presenta, con un 68,8%. Esto se puede relacionar con la alta prevalencia que existe en nuestra comunidad de enfermedades cardiovasculares, y el aumento considerable de la edad en estos grupos.

En una revisión, Behrouzi et al. valoran el papel de la vacuna de la gripe como factor protector frente a enfermedades cardiovasculares, donde se relacionan los virus respiratorios con un incremento del riesgo de padecer eventos cardiovasculares, especialmente el virus de la gripe y su relación con el infarto agudo de miocardio. Esta tendencia también se ha visto en la infección por SARS-CoV-2, y se plantea la posibilidad de que la vacuna de la gripe actúe como elemento protector. En nuestro caso, se observa un aumento de las enfermedades cardiovasculares, por lo que no parece que la vacuna este influyendo positivamente en este aspecto. Por otro lado, debemos tener en cuenta la edad de este grupo en relación con la eficacia de la vacunación, pues está descrito el fenómeno de inmunosenescencia, que consiste en una inadecuada respuesta inmunitaria a la vacunación, reduciendo así su efectividad, en personas de edad avanzada ⁽²⁸⁾.

Por último, no se demostró relación entre la hospitalización, los ingresos en UCI o el fallecimiento por SARS-CoV-2 entre vacunados y no vacunados. Aunque cabe destacar que se observa un porcentaje mayor de hospitalización y de ingreso en UCI, en este último caso próximo a la significancia estadística (p-valor de 0.064), en el grupo de vacunados. Esto puede deberse a que en este grupo las edades son superiores, siendo además un grupo que presenta mayor proporción de factores de riesgo. En esta situación es paradójico que un grupo de casos con mayor edad y mayor número de factores de riesgo, no presente mayor

índice en número de defunciones. Por lo que, cabe preguntarse si la vacunación pudiera haber funcionado como factor de protección.

En un estudio de casos y controles realizado en un hospital iraní se analizó la relación entre la vacunación frente a la gripe en la campaña 2019 y la incidencia de COVID-19 entre trabajadores sanitarios. De una población de 916 trabajadores, se extrajo una muestra de 261. En ésta, la incidencia de COVID es de 80 casos, de los cuales 3 son vacunados y 77 son no vacunados; mientras que, el control está formado por 181 casos, de los cuales 87 son vacunados y 94 son no vacunados. La odds ratio (OR) y el intervalo de confianza (IC) de estar vacunado fueron de 0.04 (IC del 95%: 0.01 a 0.14) entre los casos de COVID-19 respecto a los controles. Por lo que, se observó que la vacuna contra la gripe de la campaña 2019 puede tener una asociación protectora contra la COVID-19 ⁽²⁹⁾.

Además, en una descripción de los posibles mecanismos sobre cómo la vacunación contra la gripe puede influir en el cuadro clínico de SARS-CoV-2, señalan que dicha vacuna podría actuar como un estimulador inmune inespecífico en pacientes con COVID-19, debido a la activación temprana del sistema inmune para atacar el SARS-CoV-2 antes de invadir las células mediante su detección temprana. ⁽³⁰⁾

CONCLUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos, la vacunación de la gripe no produce una disminución de la gravedad de la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, es destacable que exista una ausencia de fallecimientos en el grupo de vacunados y una tasa de ingreso en UCI similar al grupo de no vacunados, aunque sean de mayor edad y con más factores de riesgo, lo que sugiere cierto grado de protección. La falta de significación encontrada puede deberse a una limitación debida al tamaño de la muestra, o a la problemática del infraregistro de variables durante la primera ola

Nuestro estudio se centra en el posible beneficio secundario de la vacunación contra la gripe en la infección por SARS-CoV-2. Valorar el efecto protector de dicha vacuna nos sugiere la posibilidad de desarrollar estrategias preventivas basadas en este mecanismo de cara a circunstancias epidemiológicas, como la actual pandemia de Covid-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Del Riccio M, Lorini C, Bonaccorsi G, Paget J, Caini S. The association between influenza vaccination and the risk of SARS-CoV-2 infection, severe illness, and death: A systematic review of the literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):7870.
2. Información básica sobre la COVID-19 [Internet]. Who.int. [citado el 26 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
3. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141–54.
4. Primeros casos investigados en España por COVID-2019 [Internet]. Isciii.es. [citado el 26 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20COVID-19.%20N%c2%ba%2011febrero2020_ISCIII.pdf
5. Informe sobre la situación de COVID- en España [Internet]. Isciii.es. [citado el 26 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%c2%ba%2032.%20Situaci%c3%b3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%c3%b1a%20a%2021%20de%20mayo%20de%202020.pdf>
6. ArcGIS Dashboards [Internet]. Arcgis.com. [citado el 26 de junio de 2021]. Disponible en: <https://grafcan1.maps.arcgis.com/apps/dashboards/156eddd4d6fa4ff1987468d1fd70efb6>
7. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(3):359–86.
8. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363–74.

*Vacunación antigripal y correlación con la gravedad de infección por SARS-CoV-2.
Estudio en la Comunidad Canaria.*

9. Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res.* 2020;188(109819):109819.
10. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:m3026.
11. COVID-19 en distintos entornos y grupos de personas [Internet]. Gob.es. [citado el 26 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Documento_GRUPOS_PERSONAS.pdf
12. Virtudes y dificultades en los test diagnósticos de la infección por el SARS-CoV-2 [Internet]. Elsevier.es. [citado el 26 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-avance-resumen-virtudes-dificultades-test-diagnosticos-infeccion-S0025775320303468>
13. Molero-García JM, Arranz-Izquierdo J, Gutiérrez-Pérez MI, Redondo Sánchez JM. Aspectos básicos de la COVID-19 para el manejo desde atención primaria. *Aten Primaria.* 2021;53(6):101966.
14. Evaluación del riesgo de la transmisión de SARS-CoV-2 mediante aerosoles. Medidas de prevención y recomendaciones [Internet]. Gob.es. [citado el 26 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Aerosoles.pdf
15. Maltezou HC, Theodoridou K, Poland G. Influenza immunization and COVID-19. *Vaccine.* 2020;38(39):6078–9.
16. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):3.
17. Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(1):47–60.
18. CDC. Tipos de virus de influenza [Internet]. Cdc.gov. 2020 [citado el 26 de junio de 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
19. Díez Rodríguez M, González Fernández G, Fernández Miranda I, Abollado Rego M, Escribano Romo G. Gripe. *Semergen.* 2006;32(8):382–9.

*Vacunación antigripal y correlación con la gravedad de infección por SARS-CoV-2.
Estudio en la Comunidad Canaria.*

20. Paules C, Subbarao K. Influenza. Lancet. 2017;390(10095):697–708.
21. Salud Pública. INFORME DE VIGILANCIA DE GRIPE EN CANARIAS TEMPORADA 2019 - 2020 [Internet]. Gobiernodecanarias.org. [citado el 26 de junio de 2021]. Disponible en: https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/c6cfc0ac-191a-11eb-bb63-db3cae9de1d1/InformeFinTemporada19_20.pdf
22. CDC. Medicamentos antivirales contra la influenza: resumen para médicos [Internet]. Cdc.gov. 2021 [citado el 26 de junio de 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
23. Vacunación [Internet]. Vacunas.org. 2018 [citado el 26 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.vacunas.org/vacunacion-7/>
24. Informes anuales [Internet]. Isciii.es. [citado el 26 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informes-anuales.aspx>
25. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Salud pública - Prevención de la salud - Vacunaciones - Programa vacunación - Preguntas y respuesta sobre la vacunación frente a la gripe [Internet]. Gob.es. [citado el 26 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/gripe/faq/home.htm>
26. Ministerio de Sanidad C y. BS. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Temporada 2020-2021 [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf
27. Tabla 13 Gripe 2019. TABLA 13. Coberturas de vacunación frente a gripe en ≥ 65 años, personas de 60-64 años, embarazadas y personal sanitario. Comunidades autónomas. Campaña 2018-2019 (actualización) [Internet]. Gob.es. [citado el 26 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/docs/Tabla13.pdf>

*Vacunación antigripal y correlación con la gravedad de infección por SARS-CoV-2.
Estudio en la Comunidad Canaria.*

28. Behrouzi B, Araujo Campoverde MV, Liang K, Talbot HK, Bogoch II, McGeer A, et al. Influenza vaccination to reduce cardiovascular morbidity and mortality in patients with COVID-19: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(15):1777–94.
29. Massoudi N, Mohit B. A case-control study of the 2019 influenza vaccine and incidence of COVID-19 among healthcare workers. *J Clin Immunol.* 2021;41(2):324–34.
30. Eldanasory OA, Rabaan AA, Al-Tawfiq JA. Can influenza vaccine modify COVID-19 clinical course? *Travel Med Infect Dis.* 2020;37(101872):101872.

¿QUÉ HEMOS APRENDIDO REALIZANDO EL TFG?

1. Realización de la búsqueda bibliográfica utilizando fuentes como PubMed, selección de la información obtenida discriminando los artículos científicos de mayor relevancia.
2. Adquisición de experiencia en el desarrollo de las diferentes etapas de un estudio de investigación.
3. Manejo de base de datos y análisis de la misma mediante el empleo de Excel y SPSS.
4. Elaboración de referencias bibliográficas según la normativa Vancouver.
5. Relevancia del SARS-CoV-2 en nuestro medio, siendo además un tema de gran actualidad.
6. Importancia del virus de la gripe, así como de la vacunación, especialmente en grupos de riesgo.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, queremos agradecer a nuestros tutores Álvaro Torres Lana y Enrique Francisco González Dávila por su inestimable ayuda, colaboración y apoyo en la elaboración y desarrollo de este proyecto, así como por sus buenos consejos y resolución de todas nuestras dudas.

En segundo lugar, agradecemos a la Universidad de La Laguna y a la Facultad de Ciencias de la Salud por brindarnos la oportunidad y los recursos necesarios para llevar a cabo este estudio, y podernos aproximar a la realidad de la investigación científica.

Y, por último, a todos nuestros familiares y amigos, por habernos acompañado durante estos seis años de formación, haciéndonos el camino mucho más llevadero, que culminan con este Trabajo de Fin de Grado.

ANEXO 1: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS RESULTADOS

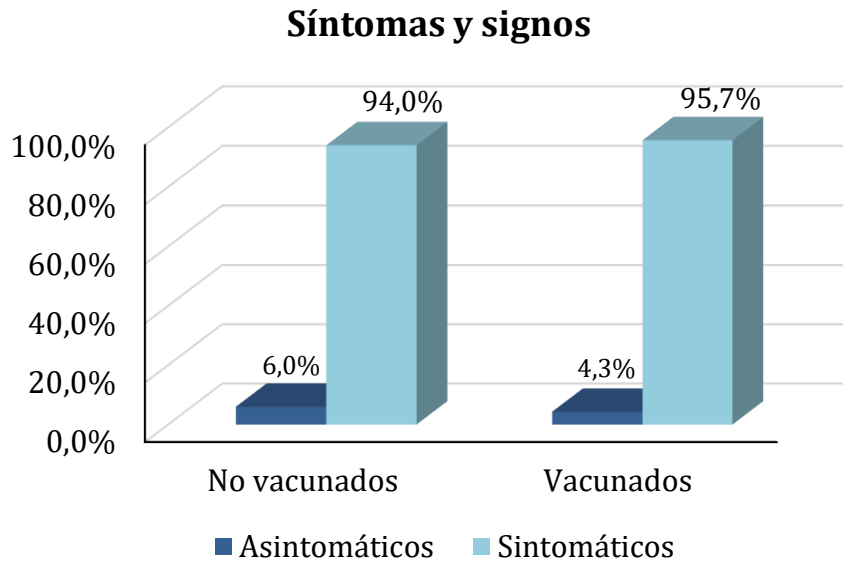


Figura 3: Sintomatología para SARS-CoV-2 en vacunados y no vacunados frente a la gripe.

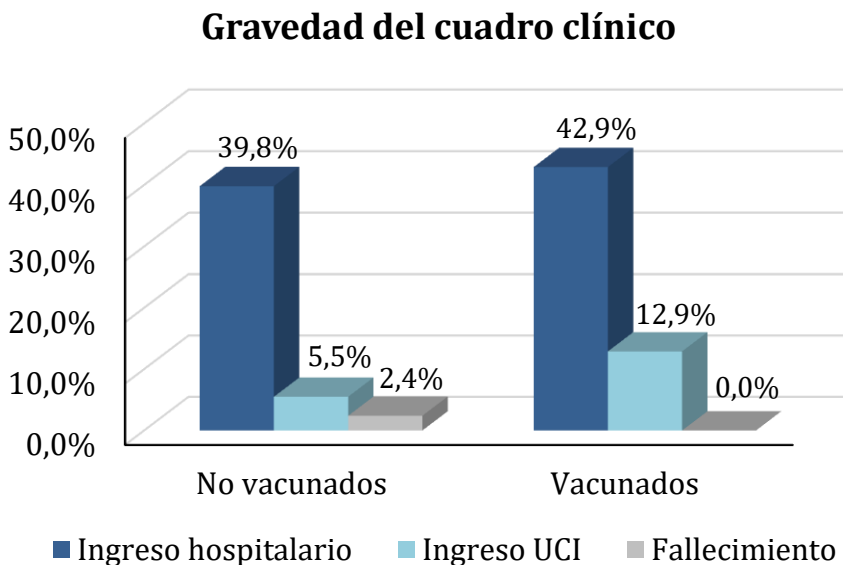


Figura 4: Gravedad del cuadro clínico por SARS-CoV-2 en vacunados y no vacunados frente a la gripe.

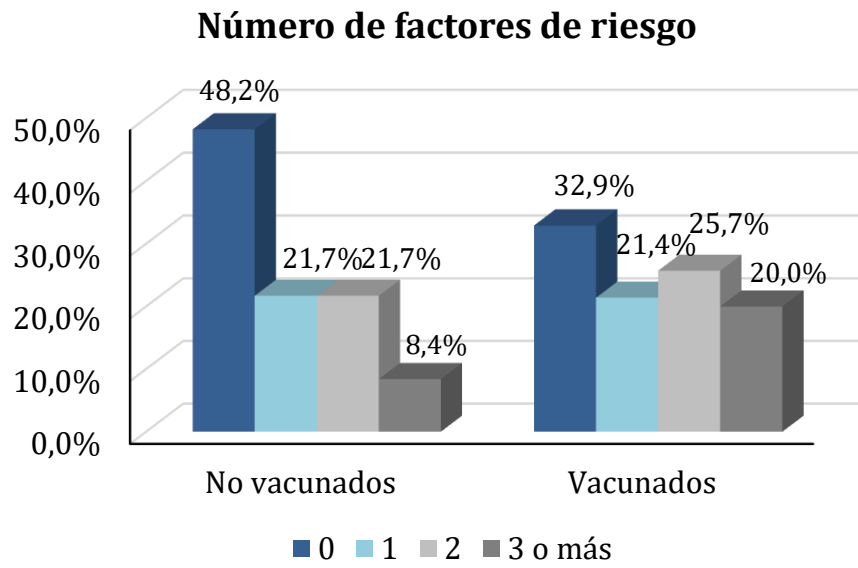


Figura 5: Número de factores de riesgo para SARS-CoV-2 en vacunados y no vacunados frente a la gripe.