

Efecto de La Vacunación Contra La Influenza Sobre La Gravedad y Evolución de Los Casos de Las Infecciones Respiratorias Graves Durante La Temporada de Influenza 2020-21

Artículo Original

Sara Herranz^{1,3}, Isabel Torà-Rocamora^{1,2,3}, Anna Llupià^{1,2,3} y Anna Vilella^{1,2,3}

¹ Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología del H Clínic de Barcelona

² Universidad de Barcelona

³ IS Global

Fecha de recepción del manuscrito: 16/Diciembre/2022

Fecha de aceptación del manuscrito: 09/Marzo/2023

Fecha de publicación: 30/Abril/2023

DOI: 10.5281/zenodo.7886861

Creative Commons: Esta obra está bajo un a Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional.

Resumen—Introducción: La pandemia del SARS-CoV-2 fue un momento ideal para intentar profundizar en la inmunidad cruzada. El objetivo del estudio fue determinar la posible relación entre la vacunación contra la influenza y su evolución clínica, en aquellos hospitalizados con infección respiratoria aguda (IRA) grave, en una temporada con baja transmisión de gripe en la comunidad. **Pacientes y métodos:** Estudio observacional con una cohorte histórica de pacientes hospitalizados por IRA grave durante la temporada gripal 2020-21 en el Hospital Clínic de Barcelona (HCB). Como variables principales evaluamos la mortalidad e ingreso en UCI con soporte ventilatorio. Utilizamos regresión logística multivariable para explorar la asociación entre vacunación antigripal y las variables principales. **Resultados:** De los 281 sujetos con IRA grave, el 45 % presentaban vacunación contra la influenza. La mortalidad hospitalaria global fue del 11 % y el 27 % precisaron ingreso en UCI con soporte ventilatorio. La vacuna contra la influenza no se asoció de forma significativa con mortalidad ni ingreso en uci con soporte ventilatorio. El incremento de mortalidad ajustada se asoció a mayor edad (ORa: 1.04 [IC95 %; 1.01-1.09]), mayor comorbilidad (ORa: 1.56 [IC95 %; 1.31-1.91]) y días de ingreso (ORa: 1.03 [IC95 %; 1.01-1.05]), y el ingreso en UCI con soporte ventilatorio con menor edad (ORa: 0.96 [IC95 %; 0.93-0.99]), alteraciones radiológicas (ORa: 8.61 [IC95 %; 2.17-51.62]), e incremento días de ingreso (ORa: 1.15 [IC 95 %; 1.10-1.22]). **Conclusión:** La vacunación contra la influenza con baja transmisión de gripe en la comunidad, no muestra efecto sobre la gravedad en la evolución de las IRA grave hospitalizadas. **Rev Med Clin 2022;7(1):e30042307015**

Palabras clave—Vacuna gripe, Infección respiratoria agua grave, Mortalidad, SARS-CoV-2, Unidad de cuidados intensivos

Abstract—Effect of Influenza Vaccination on the Severity and Evolution of Severe Respiratory Infections During the 2020–21 Influenza Season

Introduction: The SARS-CoV-2 pandemic was an ideal time for depth in cross- immunity study. The study aimed was to determine the possible relate between influenza vaccination and clinical course in hospitalized patients with severe acute respiratory infection (ARI) in a season with low influenza transmission in the community. **Patients and methods:** Observational historical cohort study of hospitalized patients for severe ARI during the influenza season 2020-21 at Hospital Clínic de Barcelona (HCB). The principal variables were death and admission to the intensive care unit (ICU) with ventilatory support. Multivariate logistic regression was used to explore the association between influenza vaccination and the principal variables. **Results:** Of the 281 subjects with severe ARF, 45 % were vaccinated against influenza. Hospital mortality was 11 % and 27 % required admission to the ICU with ventilatory support. Influenza vaccination was not significantly associated with mortality or ICU admission with ventilatory support. Increased adjusted mortality was associated with older age (OR: 1.04 [95 % CI: 1.01-1.09]), higher comorbidity (OR: 1.56 [95 % CI: 1.31-1.91]) and increase in days of admission (OR: 1.03 [95 % CI; 1.01-1.05]), and ICU with ventilatory support admission with younger age (OR: 0.96 [95 % CI; 0.93-0.99]), radiological abnormalities (OR: 8.61 [95 % CI; 2.17-51.62]), and increased in days of admission (OR: 1.15 [95 % CI; 1.10-1.22]). **Conclusion:** Influenza vaccination with low influenza transmission in the community didn't reflect an effect on clinical outcome of severe ARI in hospitalized patients. **Rev Med Clin 2022;7(1):e30042307015**

Keywords—Influenza Vaccines, Severe Acute Respiratory Syndrome, Mortality, SARS-CoV-2, Intensive Care Unit

INTRODUCCIÓN

La gripe es una enfermedad causada por los virus de la influenza que provoca una alta proporción de casos de infección respiratoria aguda (IRA) leves con rápida transmisión, ocasionando epidemias estacionales.¹ Se calcula una mortalidad mundial anual de 650.000 personas, superior en embarazadas, menores de 5 años, mayores de 65 años y sujetos con patologías crónicas respiratorias, cardíacas, renales, metabólicas, neurológicas, hepáticas, hematológicas, diabetes mellitus o inmunosupresión (congénita o adquirida).² La mortalidad sucede normalmente por la exacerbación de las comorbilidades, no por la enfermedad en sí.³ A efectos de vigilancia epidemiológica, la temporada gripal se presenta desde la semana 40 de un año hasta la semana 20 del siguiente año y el pico entre la segunda semana de enero y la segunda de febrero, en el hemisferio norte.⁴ Se recomienda la vacunación en sujetos vulnerables y profesionales sanitarios para prevenir complicaciones y hospitalizaciones, reduciendo así la mortalidad y los costes derivados.⁵

Aunque sabemos que la estrategia más efectiva a largo plazo en la prevención es la vacunación de gripe anual, hemos de considerar que las tasas de efectividad varían cada año según la similitud con la variante circulante previa y el porcentaje de cobertura vacunal en la población (que suele ser subóptimo).^{6,7}

La temporada gripal 2020-21 se inició en plena pandemia del SARS-CoV-2. Dada la situación, se decidió un cambio de estrategia de los sistemas de vigilancia de la gripe mundiales para el registro y muestreo de casos, incorporando el SARS-CoV-2 al sistema de vigilancia de la IRA para su monitorización conjunta con seguimiento de la secuenciación genómica del SARS-CoV-2.^{1,4,8} La temporada gripal 2020-21 presentó características excepcionales con intensificación de medidas para reducir la transmisión de SARS-CoV-2 (uso de mascarilla, distancia social, ventilación de espacios...). Durante ese período no se disponía aun de otra medida más eficaz para frenar la transmisión de SARS-CoV-2 y se potenció la vacunación contra la influenza con el objetivo de prevenir complicaciones en caso de coinfección junto a las medidas no farmacológicas ya iniciadas.⁴ Con ello, se observó un rápido descenso de todos los virus respiratorios incluida la gripe.^{9,10} El descenso de casos se intentó explicar por la protección cruzada debida a la inmunidad entrenada de la vacuna de la gripe que podría protegernos de otros virus,^{11,12} sin conocer realmente los mecanismos implicados y el papel real de las medidas farmacológicas como no farmacológicas implementadas.¹³

No conocemos el papel de la vacunación contra la influenza sobre la protección de las IRA, en su mayoría por SARS-CoV-2, ni la protección de la intensificación de medidas no

farmacológicas adoptadas para el SARS-CoV-2.^{13,14} Durante la temporada analizada han convivido diferentes variantes del SARS-CoV-2 y desconocemos la efectividad vacunal respecto a cada una, con diferente gravedad y capacidad de transmisión.^{15,16}

El objetivo del estudio fue determinar el efecto de la vacunación contra la influenza sobre la gravedad en la evolución de la IRA grave definida como la mortalidad y la necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) con soporte ventilatorio.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño y Participantes

Se realizó un estudio observacional de una cohorte histórica de IRA graves hospitalizadas en el HCB (Hospital Clínic de Barcelona) durante la temporada de influenza 2020-21 (de la semana 40 a la semana 20 del 2021). Se incluyeron los sujetos con criterios de inclusión de IRA grave como aquellos que presentaban de forma súbita durante los últimos 7 días: fiebre, tos y disnea o sospecha de infección por SARS-CoV-2 (anosmia, ageusia, diarrea, vómitos y cefalea), y que precisaban hospitalización.¹

Variables de Estudio

Las variables principales fueron la mortalidad durante el ingreso y la necesidad de ingreso en UCI con soporte ventilatorio. La variable explicativa principal fue vacunación de la gripe en la temporada gripal 2020-21. Además, se registraron las siguientes variables: sociodemográficas como la edad y el sexo, presencia de comorbilidades recogidas y agrupadas con el índice de Charlson en 3 categorías y de forma continua (<https://www.samiuc.es/indice-de-comorbilidad-de-charlson-cci>) e indicación de la vacuna de la gripe (por edad mayor de 65 años y/o comorbilidad asociada); variables clínicas como los días de ingreso, ingreso prolongado (considerado mayor de 30 días), detección PCR/TAR para SARS-CoV-2, y variables sobre la evolución clínica como ingreso en UCI, la presencia de alteraciones radiológicas al ingreso, fracaso renal agudo, coinfección (por otros virus y microorganismos), reingreso tras el alta del episodio actual en los siguientes 3 meses por cualquier tipo de patología y mortalidad precoz a los 3 meses del alta hospitalaria.

Análisis Estadísticos

Se describen las características de la muestra global y se comparan según la variable explicativa principal (pacientes vacunados de gripe: Si/NO). Las variables cualitativas se describen con las frecuencias absolutas y relativas, y las continuas con media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RI) según corresponda tras revisar la normalidad (prueba Kolmogorov). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba de χ^2 o test exacto Fisher según fuera adecuada para variables cualitativas, y con T de Student o test U-Mann Whitney/Wilcoxon para las variables continuas en función de la normalidad.

Seguidamente se crearon modelos de regresión logística para calcular las Odds Ratio crudas (ORc) y ajustadas (ORa) de las variables resultado mortalidad durante el ingreso (SI/NO) e ingreso en UCI con soporte ventilatorio (SI/NO) junto con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%) correspondientes. En los modelos se incluyeron las variables consideradas clínicamente relevantes en base a la bibliografía y aquellas que se asociaron con la variable resultado con una $p < 0.20$ en el análisis bivariado. Se utilizó un sistema de introducción de las variables ENTER, las variables dentro del modelo final se introdujeron representando en la tabla solamente las que mostraron significación en el análisis ($p < 0.05$). Se siguieron los mismos pasos para generar un modelo de regresión en la subpoblación de los sujetos en los que estaba indicada la vacunación de la gripe por edad (mayores de 65 años) y/o comorbilidad asociada.

Las diferencias estadísticas fueron bilaterales y todos los valores de p inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. El análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete estadístico R Studio versión 4.1.2.

Consideraciones Éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HCB. Se mantuvo la confidencialidad de datos según los reglamentos europeos y principios éticos básicos. Sin problemas éticos, al no incluir procedimientos adicionales a la práctica clínica habitual.

RESULTADOS

Del total de los 281 sujetos (Tabla 1), observamos un predominio de hombres (57.7%) con edad mediana de 66 años (RI 55-77). En la agrupación de las comorbilidades, según el índice de comorbilidad de Charlson, la mayoría de los sujetos mostraron valores elevados de Charlson (44.8%). Cabe destacar, que casi la mitad de los sujetos de estudio tenían indicada la vacunación de gripe ($n=124$; 44.1%), y un total de 125 pacientes, con o sin indicación, (44.5%) estaban vacunados de la gripe en la temporada gripal 2020-21. Se observaron una estancia hospitalaria de 8 días de mediana de ingreso (RI: 5-14), y solo 26 pacientes (9.3%) presentaron un ingreso prolongado (>30 días). El principal motivo de ingreso por IRA grave fue la infección por SARS-CoV-2 (82.2%) definida por la detección positiva por PCR o TAR al ingreso. En relación con el ingreso en UCI, encontramos 76 pacientes de la muestra total que precisaron ingreso en UCI (27%), y 56 precisaron soporte respiratorio en cualquiera de sus modalidades (19.9%).

De los ingresados en UCI, el uso de ventilación mecánica fue necesario en el 73.7% (56/76). El 85.4% de los sujetos tuvieron alteraciones radiológicas ($n=240$) y solo un 12.8% tuvieron fracaso renal agudo ($n=36$). Aunque gran parte de los sujetos de estudio tuvieron una PCR positiva por SARS-CoV-2 (82.2%), solo el 8.2% presentaron coinfección con otros virus y/o microorganismos ($n=23$). Observamos un total de 31 sujetos muertos (11.0%) durante el ingreso. Aproximadamente, uno de cada 10 supervivientes ($n=250$) presentaron reingresos en los siguientes 3 meses por cualquier tipo de

Variables	n	%
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS		
Sexo		
Hombre	162	57.7
Mujer	119	42.3
Edad (años) [Mediana (Rango intercuartílico)]	66	(55-77)
Edad mayor de 65 años (vs. Menor de 65 años)	116	41.3
COMORBILIDADES		
Charlson		
Bajo (0-1 punto)	106	37.7
Medio (2 puntos)	49	17.4
Alto (>2 puntos)	126	44.8
Charlson (continua) [Mediana (Rango intercuartílico)]	2	(2-7)
Iniciación vacuna gripe	124	44.1
VARIABLES CLÍNICAS		
Vacunación de la gripe en la temporada 2020-2021 (Si/No)	125	44.5
Días de ingreso [mediana (rango intercuartílico)]	8	(5-14)
Ingreso prolongado (>30 días) (Si/No)	26	9.3
Detección SARS-CoV-2 por PCR/TAR (Si/No)	231	82.2
EVOLUCIÓN CLÍNICA		
Ingreso UCI (Si/No)	76	27.0
Ingreso UCI con soporte ventilatorio (Si/No)	56	19.9
Alteraciones radiológicas (Si/No)	240	85.4
Fracaso renal agudo (Si/No)	36	12.8
Coinfección por otros microorganismos (Si/No)	23	8.2
Reingreso tras alta en los siguientes 3 meses	28	10.0
Mortalidad (Si/No)	31	11.0
Mortalidad en los siguientes 3 meses	10	3.6
Total	281	100.0

Tabla 1: Descripción de las variables sociodemográficas, comorbilidades, clínicas y de evolución clínica del estudio.

patología ($n=28$), y la mortalidad precoz en los 3 primeros meses ocurrió en 10 pacientes (Tabla 1).

En la Tabla 2 se muestra la descripción y comparación de las variables de estudio en función de la vacunación de la gripe. El 44.4% recibieron vacunación de la gripe en la temporada actual ($n=125$). Se encontraron diferencias significativas respecto a las variables sexo, edad y comorbilidad medida por el índice de comorbilidad Charlson, así como por la indicación vacunal ($p < 0.05$). El 52.8% de los vacunados de la gripe tenían indicación para recibir la vacuna por motivos de edad mayor de 65 años y/o comorbilidades asociadas

Variables	Vacunados de gripe		No vacunados de gripe		Sig.
Variables Sociodemográficas					
Sexo					<0.05
Mujer	62	49.6	57	36.5	
Hombre	63	50.4	99	63.5	
Edad (años) [Mediana (Rango intercuartílico)]	72	(64-82)	59	(49-70)	<0.05
Edad mayor de 65 años	93	74.4	52	33.3	<0.001
Comorbilidades					
Charlson					
Bajo (0-1 punto)	31	24.8	75	48.1	
Medio (2 puntos)	21	16.8	28	18.0	
Alto (>2 puntos)	73	58.4	53	34.0	
Charlson (continua) [Mediana (Rango intercuartílico)]	3	(2-5)	2	(0-3)	<0.05
Iniciación vacuna gripe	66	52.8	58	37.2	<0.05
Variables Clínicas					
Días de ingreso [mediana (rango intercuartílico)]	9	(5-15)	7	(5-12)	0.87
Ingreso prolongado (>30 días) (Si/No)	12	0.9	14	0.8	1
Detección SARS-CoV-2 por PCR/TAR (Si/No)	97	77.6	134	85.9	0.08
Evolución Clínica					
Ingreso UCI (Si/No)	34	27.2	42	26.9	1
Ingreso UCI con soporte ventilatorio (Si/No)	29	23.2	32	20.5	0.66
Alteraciones radiológicas (Si/No)	103	82.4	137	87.8	0.23
Fracaso renal agudo (Si/No)	17	13.6	19	12.2	0.70
Coinfección por otros microorganismos (Si/No)	9	7.2	14	9.0	0.66
Reingreso tras alta en los siguientes 3 meses	11	8.8	17	10.9	0.69
Mortalidad (Si/No)	19	15.2	12	7.7	0.08
Mortalidad en los siguientes 3 meses	4	0.4	6	0.4	1
Total	125	44.4	156	55.4	

Tabla 2: Descripción y comparación de las variables de estudio en función de la vacunación de la gripe en la temporada 2020-2021.

(66/125), y algunos de los sujetos con indicación no la recibieron 37.2% (58/156).

Con relación a las variables clínicas y de evolución clínica no se encontraron diferencias significativas. Cabe mencionar un menor porcentaje de positivos para el SARS-CoV-2 al ingreso en vacunados (77.6%) respecto a los no vacunados (85.9%), aunque sin alcanzar significación estadística ($p=0.08$). Respecto a la necesidad de ingreso en UCI con soporte ventilatorio y mortalidad, no se observaron tampoco diferencias entre los dos grupos comparados ($p=0.66$ y 0.08 , respectivamente).

Entre los vacunados de gripe menores de 65 años no se observan fallecidos y en los no vacunados se observaron tres

fallecidos donde, solo uno de ellos presentaba indicación para ser vacunado dados sus antecedentes personales de riesgo. De los 14 fallecidos mayores de 65 años tan solo 42.9% ($n=6$) presentaron vacunación contra la gripe (Datos no mostrados).

Tal y como hemos mencionado, al analizar toda la población de la muestra, se encontró una mortalidad del 11% ($n=31$). Los factores asociados a la mortalidad en el análisis bivariado (Tabla 3) fueron la edad con una media de 79.7 años ($DE \pm 13.34$), comorbilidad medida con el índice de comorbilidad de Charlson, vacunación de la gripe en la temporada gripal 2020-21 donde el 61.3% estaban vacunados, los días de ingreso con una mediana de 11 días y la presencia de fracaso renal agudo (32.3%).

Variables	n	%	ORc	IC95 %	ORa	IC95 %
Variables Sociodemográficas						
Sexo						
Hombre	18	58.1	0.98	(0.45-2.07)	1.30	(0.50-3.41)
Mujer	13	41.9	Ref.	-	Ref.	-
Edad (años) [Media (Desviación Estándar)]	79.7	13.3	1.08	(1.05-1.12)	1.04	(1.01-1.09)
Comorbilidades						
Charlson (continua) [Mediana (Rango intercuartílico)]	7	(6-8)	1.70	(1.46-2.04)	1.56	(1.31-1.91)
Variables Clínicas						
Vacunación de la gripe en la temporada 2020-2021 (Si/No)	19	61.3	2.15	(1.01-4.73)	0.93	(0.35-2.46)
Días de ingreso [mediana (rango intercuartílico)]	11	(7-19)	1.02	(1.01-1.04)	1.03	(1.01-1.05)
Detección SARS-CoV-2 por PCR/TAR (Si/No)	25	80.6	0.88	(0.36-2.51)	-	-
Evolución Clínica						
Fracaso renal agudo* (Si/No)	10	32.3	4.10	(1.69-9.51)	-	-
Total	31	100.0				

Tabla 3: Descripción y modelos de regresión logística crudos y ajustado entre los factores de estudio y la mortalidad. **Nota:** * No se incluyó el fracaso renal agudo en el modelo ajustado al presentarse en un número bajo de sujetos.

En el análisis ajustado, observamos que para el sexo y la vacunación de la gripe no se encontraron asociaciones significativas a la mortalidad, pero las variables que sí se asociaron a un aumento de la mortalidad fueron el incremento de edad (ORa: 1.04 [IC95 %; 1.01-1.09]), el incremento progresivo de la comorbilidad (ORa: 1.56 [IC95 %; 1.31-1.91]) y el incremento de días de ingreso (ORa: 1.03 [IC95 %; 1.01-1.05]) (Tabla 3).

En la Tabla 4 se muestra la descripción y los resultados de los modelos de regresión logística crudos y ajustado para el ingreso en UCI en sujetos que precisaron soporte ventilatorio en cualquiera de sus modalidades. Los sujetos con necesidad de ingreso en UCI fueron 76 (27.0%) con 56 pacientes (20%) que precisaron soporte ventilatorio en alguna modalidad de la muestra global. Los factores asociados al ingreso en UCI con necesidad de soporte ventilatorio en el análisis bivariado fueron los días de ingreso con una mediana de 16 días (RI: 10 – 37), las alteraciones radiológicas (98.2%) y presencia de coinfección por otros microorganismos con un porcentaje de 19.6%.

En el modelo ajustado ni el sexo, ni la comorbilidad medida con el índice de comorbilidad de Charlson ni la vacuna de la gripe se asociaron al ingreso en UCI con soporte ventilatorio, pero sí que se encontraron diferencias significativas a un aumento de necesidad de ingreso en UCI con soporte ventilatorio en el descenso de la edad (ORa: 0.96 [IC95 %; 0.93-0.99]), la presencia de alteraciones radiológicas (ORa: 8.61 [IC95 %; 2.17-51.62]) y el incremento de los días de ingreso (ORa: 1.15 [IC95 %; 1.10-1.22]) (Tabla 4).

Finalmente, al analizar el subgrupo de la muestra de sujetos con indicación para vacuna de la gripe (por edad >65 años y/o comorbilidad), observamos resultados similares respecto a la variable independiente mortalidad, aunque respecto a la variable ingreso en ICU con soporte ventilatorio, la PCR positiva para SARS-CoV-2 es un factor independiente sin serlo la presencia de alteraciones radiológicas como sucedía al analizar la muestra global (Datos no mostrados).

DISCUSIÓN

La vacunación de la gripe de los sujetos analizados tanto de la muestra global como en el subgrupo de pacientes con indicación de la vacuna no muestra efecto ni respecto a la mortalidad, ni respecto al ingreso en UCI con necesidad de soporte respiratorio en los sujetos ingresados por IRA grave de nuestro estudio en una temporada sin casos documentados de gripe y con baja transmisión de gripe en la comunidad.

Resultados similares a los encontrados en nuestro estudio ya fueron descritos por otros autores en temporadas previas con datos de circulación de gripe en tasas estacionales habituales.¹⁶ La bibliografía muestra que los sujetos vacunados contra la gripe presentan mayor índice de comorbilidades asociadas, así como edades superiores que ya se asocian a una mayor mortalidad en cualquier patología,¹⁷ principalmente las producidas por las infecciones respiratorias, aún más por infección por SARS-CoV-2, sin influir la vacunación antigripal.

De los resultados de nuestro estudio respecto a la variable principal mortalidad se observa que, junto a los factores como la edad y comorbilidad que podrían explicarse por

Variables	n	%	ORc	IC95 %	ORa	IC95 %
Variables Sociodemográficas						
Sexo						
Hombre	23	41.1	0.86	(0.47-1.56)	0.89	(0.41-1.87)
Mujer	33	58.9	Ref.			
Edad (años) [Media (Desviación estándar)]	63.3	14.0	0.99	(0.97-1.01)	0.96	(0.93-0.99)
Comorbilidades						
Charlson (continua) [Mediana (Rango intercuartílico)]	2	(1-5)	1.03	(0.93-1.14)	1.08	(0.92-1.26)
Variables Clínicas						
Vacunación de la gripe en la temporada 2020-2021 (Si/No)	27	48.2	1.11	(0.62-1.98)	1.27	(0.56-2.83)
Días de ingreso [mediana (rango intercuartílico)]	16	(10-37)	1.12	(1.08-1.18)	1.15	(1.10-1.22)
Detección SARS-CoV-2 por PCR/TAR (Si/No)	52	92.9	2.13	(0.91-5.81)	-	-
Evolución Clínica						
Alteraciones radiológicas (Si/No)	55	98.2	3.76	(1.29-16.00)	8.61	(2.17-51.62)
Fracaso renal agudo* (Si/No)	10	17.9	1.57	(0.68-3.41)	-	-
Coinfección por otros microorganismos (Si/No)	11	19.6	4.01	(1.69-9.95)	-	-
Total	56	100.0				

Tabla 4: Descripción y modelos de regresión logística crudo y ajustado entre los factores de estudio y el ingreso en UCI con soporte ventilatorio. **Nota:** * No se incluyó las alteraciones radiológicas ni la coinfección en el modelo ajustado al presentarse en un número bajo de sujetos.

lo antes citado, nos encontramos la variable días de ingreso. Los pacientes ingresados en el hospital presentan mayor inmovilidad a la basal que podría comportar una pérdida del componente muscular que asociado a una menor ingesta proteica, por mala tolerancia o por la necesidad de determinados tratamientos con la oxigenoterapia, lo que podría favorecer la desnutrición y debilidad, incluso miopatía. Ambos pueden provocar un empeoramiento del componente renal y metabólico, siendo criterios de gravedad y factores que de forma conjunta e individual favorecen la probabilidad de mortalidad.¹⁸ Respecto a la variable principal ingreso en UCI con soporte ventilatorio, la edad se presenta como un factor protector del ingreso, posiblemente explicado por el hecho de que de forma global los pacientes con menor edad tienen una menor tasa de comorbilidad, ingresan menos en el hospital y por tanto la probabilidad de complicación es menor. Respecto a las alteraciones radiológicas, la presencia de infiltrados en las pruebas de imagen en muchos casos indica mayor gravedad y necesidad de soporte ventilatorio en cualquiera de sus modalidades dada la hipoxemia, comportando una mayor gravedad clínica y peor pronóstico. Respecto a los días de ingreso, el estar ingresado en unidades de críticos y a pesar de los protocolos de nutrición estrictos que se establecen, son un factor de riesgo de hipoproteinemia que dificulta la recuperación y puede empeorar la situación de forma progresiva como muestra la literatura, todo ello queda ya reflejado con resultados similares en la bibliografía.^{19,20}

La mayor parte de la bibliografía analiza los resultados de temporadas gripales previas a la que nosotros estudiamos, donde sí hubo gripe circulando a nivel mundial, así como otros virus respiratorios. Estos estudios sí encontraron protección de la vacuna de la gripe respecto a las variables de mala evolución que nosotros analizamos en la muestra.²¹⁻²³

En la temporada analizada en nuestro estudio (2020-21) en plena pandemia por SARS-CoV-2 y tras desmentir que la vacuna de la gripe podía facilitar contraer la infección por SARS-CoV-2, los trabajos se centraron en valorar si existía protección de la vacuna de la gripe frente al SARS-CoV-2, facilitando así el control de la infección por SARS-CoV-2.²⁴ Algunos de los trabajos realizados con grandes poblaciones obtuvieron resultados positivos sobre la protección de la vacuna de la gripe. Los resultados, en este aspecto, se intentaron correlacionar con la protección de una vacuna hacia un virus diferente a la vacuna administrada, por la posible influencia de la inmunidad cruzada o entrenada en la protección de la vacuna de la gripe frente a SARS-CoV-2 en sujetos vacunados.^{11,12,25,26} Un estudio realizado en Brasil mostró resultados positivos sobre la mejor evolución de la infección del SARS-CoV-2 en vacunados de la gripe, aunque dicha protección en vacunados de gripe sucedió en los sujetos más jóvenes del estudio, atribuyéndolo a la mejor inmunidad entrenada, gracias a la vacuna de la gripe siendo su efectividad mayor en los menores de 60 años.²⁷ Otros grupos con resultados favorables sobre la protección de la vacu-

na de la gripe frente al SARS-CoV-2, no pudieron descartar que los resultados fueran explicados en parte por la mejor o peor aceptación de la vacuna en poblaciones más sanas que se adhieren mejor a las medidas de prevención.²⁸ Se necesitarán estudios futuros para poder determinar con la población ya vacunada contra el SARS-CoV-2, el papel que juega la vacuna de la gripe anual para poder asegurar que la protección sea exclusiva por la vacuna de la gripe.

Durante la temporada que hemos analizado (2020-21) dado que no se presentaron casos documentados de gripe y hubo una baja transmisión de gripe en la comunidad no pudimos incluir esta variable en el modelo. Desde el ECDC se declararon casos de gripe en todo el territorio europeo por debajo de las cifras interestacionales de gripe, probablemente por el impacto en las medidas sociales y de salud pública que se instauraron para reducir la transmisión del SARS-CoV-2 sin registrar hospitalizaciones ni muertes por gripe.²⁸ De manera que los resultados podrían diferir de los artículos anteriormente comentados de temporadas anteriores con circulación del virus de forma estacional habitual.

Junto a esto hemos de considerar el efecto del "usuario sano" donde la vacunación puede producirse en poblaciones más sanas y el efecto de las mismas sea independiente de la propia vacuna. Los sujetos más sanos son aquellos que se adhieren de forma más adecuada y en mayor frecuencia a las medidas preventivas como es la vacunación.²⁸

Nuestro estudio podría servir de propuesta para analizar el efecto de la vacunación individual y combinada de la gripe y/o SARS-CoV-2 respecto a las IRA graves en temporadas de circulación de gripe y/o SARS-CoV-2, valorando así su potencial efecto en la evolución. Las implicaciones respecto a las políticas de salud potenciales serían impulsar fórmulas que consigan mayores coberturas vacunales para menor circulación con campañas de incremento de vacunación en los sujetos con indicación clara, ampliando los grupos y enfatizando la vacunación tanto en sanitarios como familiares de sujetos de riesgo y niños de 2-9 años consiguiendo ahorro de costes tanto directos como indirectos, sin colapsar los sistemas sanitarios con consultas.²⁹ La protección a los más vulnerables es la prioridad pasando por la mejora de la efectividad de la vacuna. La inmunización de colectivos que confieren una protección indirecta junto al desarrollo de vacunas universales para la cobertura de un amplio abanico de virus. Su efecto podría ayudar a planificar futuras estrategias de vigilancia de los procesos epidémicos anuales. Actualmente dado que se solicitan pruebas rápidas de PCR de gripe junto al virus SARS-CoV-2, se ha observado un alto porcentaje de resultados positivos en pacientes con síntomas leves que podrían incrementar el riesgo de transmisión y de infección a los más vulnerables, su control podría pasar por ampliar los grupos de indicación de la vacunación.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

La principal limitación es la ausencia de casos de gripe durante la temporada analizada y el escaso tamaño de muestra que podría no ver diferencias si estas existieran. La vacuna-

ción de la gripe está dirigida a colectivos con mayor vulnerabilidad inmune dejando al margen a otros grupos que favorecen la transmisibilidad de forma "invisible", limitando la interpretación. Analizar el ingreso en UCI con soporte ventilatorio como variable resultado del efecto de la vacuna, podría generar controversia. Los criterios para ingresar en UCI además de la inestabilidad hemodinámica y/o insuficiencias orgánicas graves que precisen asistencias, depende de la disponibilidad de cama en UCI y de la reversibilidad del proceso que motiva el ingreso. No siempre se ingresa a los más graves, en ocasiones no se hace dada la elevada comorbilidad y escasa respuesta a tratamientos agresivos. Además, la temporada analizada transcurrió entre varias olas con diferentes variantes de SARS-CoV-2 con variable agresividad que pudieron modificar los resultados, independiente de la vacunación de la gripe. En nuestra muestra la causa principal es la infección por SARS-CoV-2 en una población no vacunada de la enfermedad pero que lleva casi un año expuesta al mismo, y donde la vacunación de la gripe no es global a toda la población ni su efectividad del 100%, reiteramos en unas circunstancias especiales como es una temporada sin circulación del virus. Otra limitación del estudio sería conocer si los participantes con criterios de inclusión presentan vacunas previas y si el número de las mismas pudiera afectar al resultado en la evolución clínica.

La principal fortaleza del estudio es la posibilidad de analizar el efecto de la vacunación contra la gripe en la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en una población con bajos niveles de inmunidad, tanto activa como pasiva, contra SARS-CoV-2, escenario que no se repetirá en futuras temporadas gripales.

CONCLUSIÓN

La vacunación de la gripe de los sujetos analizados, tanto de la muestra global como en el subgrupo de sujetos con indicación para la vacuna de la gripe, no muestra efecto protector ni respecto a la variable defunción, ni respecto al ingreso en UCI con necesidad de soporte respiratorio en los sujetos ingresados por IRA grave de nuestra muestra en una temporada, sin casos documentados de gripe y con baja transmisión de gripe en la comunidad, junto a la presencia de las diferentes variantes del SARS-CoV-2 que se han manifestado a lo largo de las sucesivas olas con diferente agresividad y con mayor o menor capacidad de transmisibilidad, que pueden alterar los resultados analizados. Son necesarios estudios posteriores con poblaciones más extensas para estudiar la posible protección de la vacuna en temporadas con circulación de la gripe, y poder extraer conclusiones sobre la necesidad o no de su combinación, en que colectivos y la necesidad de su actualización o no anual.

FINANCIAMIENTO

Los autores del presente trabajo no recibieron financiamiento alguno de ninguna agencia o fundación tanto pública como comercial ó sin fines de lucro.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran respetar los principios éticos de investigación y estar libre de cualquier conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- [1] España EL. Protocolo para la vigilancia centinela de infección respiratoria aguda grave (IRAG) en hospitales. [Visitar link](#) [accessed 7.5.22]
- [2] Caini S, Spreuwenberg P, Kuznierz GF, Rudi JM, Owen R, Pennington K, et al. Distribution of influenza virus types by age using case-based global surveillance data from twenty-nine countries, 1999–2014. *BMC Infect Dis.* 2018 Jun 8;18(1):269. doi: 10.1186/s12879-018-3181-y [Visitar link](#)
- [3] Madjid M, Naghavi M, Litovsky S, Casscells S. Influenza and cardiovascular disease: a new opportunity for prevention and the need for further studies. *Circulation.* 2003;108:2730–6. doi: 10.1161/01.CIR.0000102380.47012.92. [Visitar link](#)
- [4] Ministerio de Sanidad y consumo de España. RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE A LA GRIPE [Internet]. 2021. [Visitar link](#)
- [5] Osterholm M, Kelley N, Sommer A, Belongia E. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:36–44. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70295-X. [Visitar link](#)
- [6] CDC. Pinkbook | Influenza | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. Flu. 2020. [Visitar link](#) [accessed 7.5.22].
- [7] Kelly H, Valenciano M. Estimating the effect of influenza vaccines. *Lancet Infect Dis.* 2012 Jan;12(1):5–6. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70289-4. [Visitar link](#)
- [8] WHO. OMS | Gripe [Internet]. Gripe. 2021. <https://www.who.int/topics/influenza/es/> [accessed 7.5.22]. [Visitar link](#)
- [9] Flu News Europe: Weekly influenza updates [Internet]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/surveillance-and-disease-data/flu-news-europe> [accessed 7.5.22]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/surveillance-and-disease-data/flu-news-europe> [Visitar link](#)
- [10] Falsey AR, Walsh EE, Hayden FG. Rhinovirus and Coronavirus Infection-Associated Hospitalizations among Older Adults [Internet]. Vol. 185, *Journal of Infectious Diseases.* J Infect Dis; 2021 May 1;185(9):1338-41. doi: 10.1086/339881. [Visitar link](#)
- [11] Netea M, Domínguez-Andrés J, Barreiro L, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:375–88. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6. [Visitar link](#)
- [12] Debisarun P, Struycken P, Domínguez-Andrés J, Moorlag S, Taks E, Gössling K et al. The effect of influenza vaccination on trained immunity: impact on COVID-19. medRxiv; 2020. doi: 10.1101/2020.10.14.20212498. [Visitar link](#)
- [13] Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2020 Nov 20;11(11):CD006207 doi: 10.1002/14651858.CD006207. [Visitar link](#)
- [14] Chin J, Zhou Y, Chen CL, Lomiguen CM, McClelland S, Lee-Wong M. Influenza Vaccination Quality Improvement as a Model for COVID-19 Prophylaxis. *Cureus.* 2021 Jan 7; doi: 10.7759/cureus.12549. [Visitar link](#)
- [15] Belongia EA, Osterholm MT. COVID-19 and flu, a perfect storm. Vol. 368, *Science.* American Association for the Advancement of Science; 2020. p. 1163. doi: 10.1126/science.abd2220. [Visitar link](#)
- [16] Fernandez JM, Morales M, Fernández MJ, Galindo MA, Arias A, Barbera-Farré JR. Influencia de la vacunación antigripal y la comorbilidad en la evolución de los pacientes hospitalizados por COVID-19 - PMC [Internet]. [cited 2022 Apr24]. doi: 10.1016/j.medcli.2021.06.003. [Visitar link](#)
- [17] Haq K, McElhaneey JE. Immunosenescence: influenza vaccination and the elderly. *Curr Opin Immunol.* 2014;29(1):38–42. doi: 10.1016/j.coi.2014.03.008. [Visitar link](#)
- [18] Kline KA, Bowdish DME. Infection in an aging population. *Curr Opin Microbiol.* 2016 Feb 1;29:63–7. doi: 10.1016/j.mib.2015.11.003. [Visitar link](#)
- [19] Giannasi SE, Venuti MS, Midley AD, Roux N, Kecskes C, San Román E. Factores de riesgo de mortalidad de los pacientes ancianos en cuidados intensivos sin limitación del esfuerzo de tratamiento. *Med Intensiva* [Internet]. 2018 Nov 1;42(8):482–9. [Visitar link](#)
- [20] Fuchs L, Novack V, McLennan S, Anthony Celi L, Baumfeld Y, Park S, et al. Trends in severity of illness on ICU admission and mortality among the elderly. *PLoS One.* 2014 Apr 3;9(4):e93234. doi: 10.1371/journal.pone.0093234. [Visitar link](#)
- [21] Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, Imada EL, Colantuoni E, Parmigiani G, et al. Influenza Vaccination and COVID-19 Mortality in the USA: An Ecological Study. *Vaccines* (Basel). 2021;9:427;doi: 10.3390/vaccines9050427. [Visitar link](#)
- [22] Castilla J, Martínez-Artola V, Salcedo E, Martínez-Baz I, Cenoz MG, Guevara M, Alv et al ; Network for Influenza Surveillance in Hospitals of Navarre. Vaccine effectiveness in preventing influenza hospitalizations in Navarre, Spain, 2010-2011: cohort and case-control study. *Vaccine.* 2012 Jan 5;30(2):195-200. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.024. [Visitar link](#)
- [23] Casado I, Domínguez A, Toledo D, Chamorro J, Force L, Soldevila N, et al. Effect of influenza vaccination on the prognosis of hospitalized influenza patients. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(3):425–32. doi: 10.1586/14760584.2016.1134328. [Visitar link](#)
- [24] Conlon A, Ashur C, Washer L, Eagle KA, Hofmann Bowman MA. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. *Am J Infect Control* 2021;49(6):694–700. doi: 10.1016/j.ajic.2021.02.012. //pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33631305/ [Visitar link](#)
- [25] Benn C, Netea M, Selin L, Aaby P. A small jab - a big effect: nonspecific immunomodulation by vaccines. *Trends Immunol.* 2013;34:431–9. doi: 10.1016/j.it.2013.04.004. [Visitar link](#)

- [26] Salem ML, El-Hennawy D. The possible beneficial adjuvant effect of influenza vaccine to minimize the severity of COVID-19 [Internet]. *Medical Hypotheses* Churchill Livingstone; Jul 1, 2020 p. 109752. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109752. [Visitar link](#)
- [27] Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, Grisi S, Ferrer APS, Daubenberger C, et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. *BMJ Evidence-Based Med*. 2021 Aug 1;26(4):192–3. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111549. [Visitar link](#)
- [28] Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Neuzil KM, Weiss NS. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol*. 2006 Apr;35(2):337-44. doi: 10.1093/ije/dyi274. Epub 2005 Dec 20. [Visitar link](#)
- [29] Tanner AR, Dorey RB, Brendish NJ, Clark TW. Influenza vaccination: protecting the most vulnerable. *Eur Respir Rev*. 2021 Jan 13;30(159):200258. doi: 10.1183/16000617.0258-2020. [Visitar link](#)