

# MESA I. Gripe

**Moderadores:** **Cristina Rius.** Servicio de Epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.

**Luis Urbiztondo.** Servicio de Medicina Preventiva. Departament de Salut. Agència de Salut Pública de Catalunya. Barcelona.

## Impacto de los antivirales en la letalidad

**Ángela Domínguez**

Departament de Medicina. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Correspondencia:

Ángela Domínguez

E-mail: angela.dominguez@ub.edu

## Introducción

El virus de la gripe causa entre 3-5 millones de casos graves al año y entre 300.000-500.000 muertes en todo el mundo. El tratamiento antiviral con inhibidores de la neuraminidasa se considera un complemento importante a la vacunación para reducir el riesgo de enfermedad grave por gripe entre los adultos. El objetivo de este estudio fue investigar el efecto del tratamiento antiviral precoz para evitar la muerte en casos graves hospitalizados de gripe durante seis temporadas gripales.

## Métodos

Se realizó un estudio epidemiológico observacional en Cataluña durante 2010-16 en pacientes  $\geq 18$  años. Participaron 12 hospitales centinela de Cataluña, que atienden el 62% de la población. Se incluyeron casos graves de gripe confirmada por laboratorio que requirieron hospitalización. Se recogieron características demográficas, clínicas y virológicas. Dado que los hospitales participantes no eran homogéneos y había diferencias en el número de muertes entre hospitales, se utilizó regresión logística multinivel para estimar la *odds ratio* cruda y ajustada (aOR). El aOR se calculó ajustando por *propensity score*, que se utilizó como covariable continua en la regresión logística multinivel.

Las posibles interacciones entre el tratamiento antiviral y las variables independientes se analizaron mediante la prueba de razón de verosimilitud y se valoró la colinearidad mediante el factor de inflación de la varianza.

## Resultados

Se incluyeron 1727 pacientes graves hospitalizados de gripe (595; 34,5% ingresados en UCI), de los cuales 1577 (91,3%) recibieron tratamiento antiviral. Recibir tratamiento antiviral  $\leq 48$  horas después del inicio de los síntomas clínicos (aOR 0,37; IC 95% 0,22-0,63),  $\leq 3$  días (aOR 0,49; IC 95% 0,30-0,79) y  $\leq 5$  días (aOR 0,50; IC 95% 0,32- 0,79) se asoció a un menor riesgo de muerte. En los pacientes ingresados en UCI, el tratamiento administrado  $\leq 48$  horas (aOR 0,32; IC 95% 0,14-0,74),  $\leq 3$  días (aOR 0,44; IC 95% 0,20-0,97) y  $\leq 5$  días (aOR 0,45; IC 95% 0,22-0,96) también se asoció a un menor riesgo de muerte. Recibir tratamiento antiviral  $> 5$  días después del inicio de los síntomas clínicos no se asoció a un menor riesgo de muerte ni en pacientes hospitalizados ni en los ingresados en UCI (Tabla 1).

## Discusión

El tratamiento antiviral fue efectivo para evitar la muerte en pacientes de gripe grave hospitalizados administrado  $\leq 48$ h (aOR 0,37; 0,22 a 0,63) y menos efectivo administrado  $> 48$ h (aOR 0,62; 0,40-0,97). Un estudio en Israel en 2009-10 encontró que la mortalidad era más alta en pacientes con retraso en el tratamiento ( $> 48$  horas del inicio de los síntomas)<sup>1</sup>. En un estudio de Hong Kong en 2007-08, el tratamiento antiviral temprano ( $\leq 48$  horas) se asoció a una mejor supervivencia<sup>2</sup>. En un estudio en España en 2009-10, se encontró que el tratamiento antiviral solo

**Tabla 1. OR cruda y ajustada del tratamiento antiviral para reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados y en pacientes ingresados en UCI. Cataluña, 2010-2016.**

	Muerte n (%)	No muerte n (%)	OR cruda (IC 95%)	P valor	OR ajustada (IC 95%)	P valor
<b>Pacientes hospitalizados</b>						
<b>Tratamiento antiviral</b>						
Yes	191 (85,3%)	1386 (92,2%)	0,50 (0,33 – 0,76)	0,001	0,56(0,36-0,86)	0,009
No	33 (14,7%)	117 (7,8%)	Ref		Ref	
<b>Tratamiento antiviral</b>						
≤48h inicio síntomas	37 (17,2%)	400 (27,7%)	0,33 (0,20 – 0,56)	<0,001	0,37(0,22-0,63)	<0,001
>48h inicio síntomas	145 (67,4%)	929 (64,2%)	0,55 (0,36 – 0,85)	0,007	0,62(0,40-0,97)	0,03
No	33 (15,4%)	117 (8,1%)	Ref		Ref	
<b>Tratamiento antiviral</b>						
≤3 días inicio síntomas	70 (32,6%)	579 (40,0%)	0,43 (0,27 – 0,69)	<0,001	0,49(0,30-0,79)	0,003
>3 días inicio síntomas	112 (52,1%)	750 (51,9%)	0,53 (0,34 – 0,82)	0,004	0,59(0,38-0,93)	0,02
No	33 (15,3%)	117 (8,1%)	Ref		Ref	
<b>Tratamiento antiviral</b>						
≤5 días inicio síntomas	111 (51,6%)	890 (61,5%)	0,44 (0,29 – 0,69)	<0,001	0,50(0,32-0,79)	0,003
>5 días inicio síntomas	71 (33,0%)	439 (30,4%)	0,57 (0,36 – 0,91)	0,02	0,63(0,39-1,02)	0,06
No	33 (15,3%)	117 (8,1%)	Ref		Ref	
<b>Pacientes ingresados en UCI</b>						
<b>Tratamiento antiviral</b>						
Yes	114 (89,1%)	443 (94,9%)	0,42 (0,21 – 0,86)	0,02	0,50(0,25-1,04)	0,06
No	14 (10,9%)	24 (5,1%)	Ref		Ref	
<b>Tratamiento antiviral</b>						
≤48h inicio síntomas	19 (15,2%)	117 (26,0%)	0,26 (0,11 – 0,61)	0,002	0,32(0,14-0,74)	0,01
>48h inicio síntomas	92 (73,6%)	309 (68,7%)	0,49 (0,24 – 0,99)	0,04	0,58(0,28-1,20)	0,14
No	14 (11,2%)	24 (5,3%)	Ref		Ref	
<b>Tratamiento antiviral</b>						
≤3 días inicio síntomas	38 (30,4%)	169 (37,6%)	0,37 (0,17 – 0,79)	0,01	0,44(0,20-0,97)	0,04
>3 días inicio síntomas	73 (58,4%)	257 (57,1%)	0,46 (0,22 – 0,95)	0,04	0,56(0,26-1,16)	0,12
No	14 (11,2%)	24 (5,3%)	Ref		Ref	
<b>Tratamiento antiviral</b>						
≤5 días inicio síntomas	63 (50,4%)	275 (61,1%)	0,38 (0,18 – 0,78)	0,01	0,45(0,22-0,96)	0,04
>5 días inicio síntomas	48 (38,4%)	151 (33,6%)	0,52 (0,24 – 1,09)	0,08	0,60(0,28-1,29)	0,19
No	14 (11,2%)	24 (5,3%)	Ref		Ref	

fue efectivo para evitar la muerte o el ingreso en UCI cuando se administró ≤48 horas<sup>3</sup>.

La muerte también se evitó en pacientes que recibieron tratamiento antiviral dentro de los 3 o 5 días posteriores al inicio de los síntomas. En un estudio en California en 2009-10, los pacientes enfermos críticos de A(H1N1)pdm09 con tratamiento antiviral iniciado antes de los 5 días del inicio de los síntomas tuvieron una mejor supervivencia que los que no recibieron tratamiento antiviral<sup>4</sup>. Estos hallazgos no contradicen los datos en adultos sanos que demuestran que el tratamiento debe iniciarse antes de las 48 horas del inicio de los síntomas para reducir la duración de los síntomas y la gravedad de la enfermedad<sup>5</sup>.

## Conclusiones

El tratamiento antiviral en pacientes hospitalizados con gripe grave confirmada fue eficaz para evitar la muerte, principalmente cuando se administró en las 48 horas siguientes al inicio de los síntomas, pero también cuando no habían transcurrido más de 5 días.

## Bibliografía

- Hiba V, Chowers M, Levi-Vinograd I, Rubinovitch B, Leibovici L, Paul M. Benefit of early treatment with oseltamivir in hospitalized

- patients with documented 2009 influenza A (H1N1): retrospective cohort study. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011; 66:1150-5.
2. Lee N, Choi KW, Chan PK, Hui DS, Lui GC, Wong BC, *et al*. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax*. 2010;65(6):510-5.
  3. Delgado-Rodríguez M, Castilla J, Godoy P, Martín V, Soldevila N, Alonso J, *et al*. Prognosis of hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in Spain: influence of neuraminidase inhibitors. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(7):1739-45.
  4. Louie JK, Yang S, Acosta M, Yen C, Samuel MC, Schechter R, *et al*. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A(H1N1)pdm09. *Clinical Infectious Disease*. 2012;55(9):1198-204.
  5. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J, *et al*. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clinical Infectious Disease*. 2007;45(12):1568-75.

## Estrategias para mejorar la cobertura vacunal en el personal sanitario

Marta Aldea<sup>1</sup>, Anna Llupià<sup>1</sup>, Victòria Olivé<sup>2</sup>, Sebastiana Quesada<sup>2</sup>, Pilar Varela<sup>2</sup>, Antoni Trilla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Clínic de Barcelona.

<sup>2</sup>Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Clínic de Barcelona.

### Correspondencia:

Marta Aldea

E-mail: MALDEA@clinic.cat

La gripe es un importante problema de salud pública por su elevada morbilidad, y por sus complicaciones y aumento de mortalidad en grupos específicos de población. La OMS estima que, a nivel Europeo, entre 28.000 y 73.000 muertes son atribuibles a la gripe cada año, la mayoría de ellas en personas mayores de 65 años<sup>1</sup>.

A pesar de que la eficacia de la vacuna varía en función de la concordancia entre las cepas vacunales y las cepas circulantes, se continúa considerando la medida preventiva más efectiva para el control de la infección y sus complicaciones. En España se recomienda la vacunación a todas las personas a partir de los 65 años, a las personas con alto riesgo de complicaciones por gripe, a las personas que pueden transmitir la gripe a aquellas que tienen un alto riesgo de complicaciones (entre las cuales se encuentra el personal sanitario) y a las personas que trabajan en servicios públicos esenciales.

A pesar de estas recomendaciones, la cobertura de vacunación antigripal tanto en la población general como en el personal sanitario sigue siendo baja. En España, la cobertura en personas a partir de 65 años, fue del 55,5% en la temporada 2016-2017<sup>2</sup>, mientras que el objetivo establecido por la OMS está en el 75%. La cobertura en personal sanitario en España fue inferior al 30% en los años 2010-2015. En el resto de Europa, la cobertura en la temporada 2014-2015 osciló entre el 5 y el 54,9%, siendo el Reino Unido, Hungría y Rumanía los países con mayores coberturas<sup>3</sup>.

Las principales razones por las que los profesionales sanitarios rechazan la vacunación son el miedo a las reacciones adversas, la baja percepción de riesgo, y las dudas sobre la eficacia de la vacuna; mientras que aquellos que se vacunan, mayoritariamente lo hacen por su propia protección, y con menor frecuencia para proteger a los pacientes o para evitar bajas laborales<sup>4</sup>.

Con el objetivo de mejorar la cobertura de vacunación antigripal en el personal sanitario, multitud de centros sanitarios han implementado estrategias que van desde las acciones educativas hasta la vacunación obligatoria. Podríamos dividir las estrategias en tres categorías, aquellas relacionadas con el acceso a la vacunación, las relacionadas con el conocimiento y el comportamiento, y las relacionadas con la gestión<sup>5</sup>.

Entre las estrategias relacionadas con el acceso está la vacunación gratuita y la vacunación en los sitios de trabajo, habitualmente mediante unidades móviles de vacunación; que se consideran estrategias indispensables para mejorar la cobertura de vacunación. Entre las estrategias relacionadas con el conocimiento y el comportamiento tenemos todas aquellas que implican actividades educativas (emails, sesiones, webs, posters, etc.) y los incentivos por vacunación. Y, finalmente, entre las relacionadas con la gestión, encontramos la asignación de personal específico para las campañas de vacunación, la difusión de los resultados de cobertura, los mandatos "blandos" (formulario de declinación, visibilización de profesionales no vacunados) y los mandatos "duros" (vacunación obligatoria por contrato).

Dado que en la mayoría de los casos se implementan diversas estrategias simultáneamente, es difícil evaluar la efectividad de cada una de ellas para mejorar la cobertura vacunal, pero parece que las campañas que implementan un mayor número de estrategias consiguen mayores coberturas<sup>5</sup>. La estrategia específica que consigue coberturas más altas, casi universales, es la vacunación obligatoria<sup>5</sup>, aunque hay que tener en cuenta que generalmente los centros donde se establece esta normativa también invierten recursos en el resto de estrategias para mejorar la aceptación de la medida, y cuentan con el soporte firme de la dirección. La vacunación obligatoria es la estrategia más controvertida, ya que no en todos los contextos es culturalmente aceptable.

También hay evidencia de que el esfuerzo sostenido en los programas de vacunación voluntaria consigue tasas de vacunación elevadas. Un ejemplo es el del *National Health Service* (NHS) de Inglaterra, que en 2011 implementó la campaña "Flu Fighter" a nivel nacional para mejorar la eficiencia de las campañas locales que se hacían en los hospitales. La cobertura de vacunación antigripal en el personal sanitario del NHS pasó de un 34,7% en la campaña 2010/11 hasta un 63,2% en la campaña 2016/17. Aunque no llega al objetivo de la OMS, están consiguiendo un aumento sostenido año tras año. En ésta línea, el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) lanzó el pasado mes de Octubre un curso en línea y gratuito sobre estrategias para la mejora de las coberturas en el personal sanitario: "Influenza vaccination among health care workers – Assess and communicate to improve uptake".

Parece que no existe una estrategia única que consiga aumentar rápidamente y en gran nivel la cobertura de vacunación antigripal en el personal sanitario, pero las campañas que combinan múltiples estrategias y que están dotadas de una buena planificación, recursos y soporte, pueden aumentar la cobertura de forma sustancial y sostenida.

## Bibliografía

1. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, *et al*. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285-300.
2. MSSSI. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Coberturas de vacunación antigripal en población  $\geq 65$  años. Temporada estacional, 2016-2017. 2017 [Último acceso 9 de Mayo de 2018]; Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination in Europe. Vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for eight influenza seasons: 2007–2008 to 2014–2015. Stockholm: ECDC; 2017. [Último acceso 9 de Mayo de 2018]; Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/influenza-vaccination-2007%E2%80%932008-to-2014%E2%80%932015.pdf>
4. To KW, Lai A, Lee KC, Koh D, Lee SS. Increasing the coverage of influenza vaccination in healthcare workers: review of challenges and solutions. *J Hosp Infect*. 2016;94(2):133-42.
5. Hollmeyer H, Hayden F, Mounts A, Buchholz U. Review: interventions to increase influenza vaccination among healthcare workers in hospitals. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(4):604-21.

---

## Recuerdo histórico de la pandemia de 1918. ¿Qué aprendimos? ¿Cómo se generan las grandes pandemias?

**Tomás Pumarola**

*Servicio de Microbiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.*

Correspondencia:

Tomás Pumarola

E-mail: [tpumarola@vhebron.net](mailto:tpumarola@vhebron.net)

Ver editorial sobre este tema en este mismo número de Enfermedades Emergentes.

# Mejora de la vacuna antigripal y perspectivas futuras

**Raúl Ortiz de Lejarazu**

*Director Centro Nacional de Gripe de Valladolid. Director del Centro Nacional de Gripe. Universidad de Valladolid. Valladolid*

Correspondencia:

Raúl Ortiz de Lejarazu

E-mail: rortizdelejarazu@saludcastillayleon.es

La gripe es una enfermedad que afecta fundamentalmente a niños y adultos jóvenes y una causa importante de mortalidad y hospitalización en personas mayores o de cualquier edad con patologías de base<sup>1</sup>. La vacuna de gripe y la vacunación antigripal son las medidas más eficaces para mitigar los efectos de esta enfermedad periódica estacional y la única capaz de modificar el impacto de una onda pandémica, siendo la única vacuna disponible frente a los más de 120 virus respiratorios conocidos<sup>2</sup>.

A pesar de la carga de enfermedad y de los esfuerzos investigadores, existen todavía aspectos de la gripe que continúan sin entenderse completamente, especialmente en áreas de la patogénesis, la variabilidad antigénica intrasubtípica e intratípica, la respuesta inmune adaptativa e innata y en la definición y estandarización de adecuados correlatos de protección humoral (anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación, Neutralizantes, inhibidores de la Neuraminidasa, anticuerpos frente al tallo de la Hemaglutinina, etc) así como correlatos de protección de la Inmunidad celular que es la que parece ofrecer una respuesta heterotípica más amplia y de mayor durabilidad en el tiempo.

La primera vacuna de gripe estacional se produjo en Rusia y fue una vacuna atenuada monovalente desarrollada por Smorodintseff mediante más de 30 pases en huevo que se administró durante mucho tiempo en la antigua URSS.

Basándose en la rapidez con la que la pandemia de Gripe Española de 1918 debilitó el poder de combate de las tropas americanas, el Cirujano General de las *US Army* encargó el desarrollo de una vacuna de Gripe en los años 1940. El resultado de aquellas experiencias hizo que en 1943 y 1944 (segunda Guerra Mundial) se administrara ampliamente entre el ejército Americano la primera vacuna inactivada frente a la Gripe, extendiéndose en 1945 a los civiles. La vacuna estacional de gripe de los años cuarenta se formuló con dos cepas de virus gripal del subtipo H1N1 (vacuna de virus gripal completo inactivado). Desde finales de los años sesenta y principios de los setenta las vacunas estacionales de gripe fueron bivalentes con 1 virus de la Gripe de tipo A; y otro del

tipo B. En los años 70 se producen las primeras vacunas de gripe estacional fragmentadas utilizando técnicas de fragmentación con detergentes y enzimas y posterior separación y purificación de los fragmentos (vacunas fraccionadas).

En 1977 tras la reemergencia no pandémica del subtipo H1N1 se elaboran las primeras vacunas trivalentes de gripe estacional pasando de las bivalentes (A/H3N2 y B) a las trivalentes con dos cepas de cada uno de los subtipos circulantes de la Gripe A y una B (A/H1N1, A/H3N2, B) basándose en la ausencia de protección cruzada entre subtipos de A distintos. La deriva antigénica del virus de la Gripe como consecuencia de su variabilidad genética obligó a cambiar alrededor de 40 veces desde 1970 a 2004, la formulación de una de las tres cepas de su composición y ocho veces dos de las tres cepas víricas y en varias ocasiones suplementar con preparaciones monovalentes alguna de las vacunas trivalentes<sup>3</sup>.

La concordancia antigénica entre los virus de la vacuna y los circulantes es el talón de Aquiles. A partir de los años 80 se observó una divergencia en dos linajes distintos del virus de la gripe tipo B, linaje Victoria y Yamagata con suficiente distancia antigénica para que la protección cruzada sea limitada<sup>4</sup>. Si en alguna estación en que la Gripe B es el virus dominante y hay discordancia (mismatch) antigénico se producen las condiciones para una "tormenta perfecta" de ineffectividad vacunal. La dominancia de circulación de virus B se produce aproximadamente cada 2-3 años y la discordancia de B ha sido un evento en 4 de cada 10 temporadas de gripe.

La OMS en 2013 incluyó por primera vez una formulación alternativa con dos linajes B en la composición anual de las vacunas de gripe y por primera vez en la historia de la composición de vacunas gripales la OMS ha anunciado la composición cuadrivalente en primera opción para la de del próximo año 2018-2019. En la figura se relacionan las distintas vacunas que se han producido con el tipo de respuesta inmune que tienden a inducir.

Los objetivos de los futuros diseños de vacunas de Gripe<sup>5</sup> son inmunitarios y técnico/estratégicos. Los inmunitarios persiguen

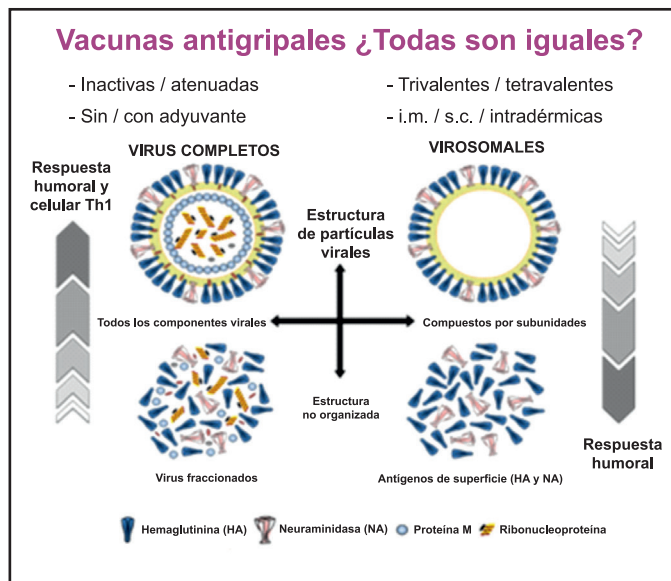
potenciar la intensidad y amplitud de la respuesta inmunitaria homóloga y heteróloga (de tipo y de subtipo), ampliar el tipo de respuesta Inmune (celular + humoral) y prolongar la duración y efectividad de la vacuna con el objetivo final de reducir la frecuencia de vacunación.

Los objetivos técnicos y estratégicos persiguen mejorar los métodos de producción de la vacuna acortando así el plazo de disponibilidad de la misma y por otra parte simplificar su administración en casos de necesidad extemporánea con el objetivo final de aumentar la capacidad de respuesta ante situaciones de demanda aumentada como puede ser el caso de una emergencia pandémica.

La búsqueda de una vacuna universal como Santo Grial de las vacunas de Gripe presenta novedades atractivas pendientes de resolver. En general se dirigen a regiones conservadas del virus que intentan potenciarse mediante distintas aproximaciones (adyuvantes, proteínas quimera, elevada carga antigénica, etc) Las regiones conservadas sobre las que ha recaído la mayor atención han sido la proteína M2, la región del tallo de la Hemaglutinina, la Neuraminidasa y el uso de proteínas y virus quimera con parte de los componentes internos (proteína Matriz y Nucleoproteína).

Los avances en la búsqueda las denominadas *Next Generation Influenza Vaccines* (OMS), dirigida frente a antígenos comunes no sujetos a modificaciones genéticas y antigénicas modificarán la aproximación actual de la vacunación frente a la gripe. Entretanto, es preciso desarrollar sistemas de vigilancia y modelos de predicción que permitan una selección más acertada de los componentes vacunales en relación con los que circularán ocho meses después. La indicación Universal de vacunación es la medida que puede incrementar las coberturas actuales y una mejor preparación ante una futura pandemia que volverá a ocurrir.

**Figura 1. Relación de las distintas vacunas que se han producido con el tipo de respuesta inmune que tienden a inducir.**



## Bibliografía

1. Ortiz de Lejarazu R y Pumarola T. Gripe. Capítulo 294 en: Ferreras/Rozman. *Medicina Interna*, Vol 2, Elsevier España S.L. 2016; p. 2339-2345. ISBN 978-84-9022-995-8.
2. Weil Olivier C. Influenza vaccination coverage rate in children, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2012;8(1):107-18.
3. Bonanni P, Santos JI. Vaccine evolution. Chapter 1 in: Garçon *et al. Understanding Modern Vaccines, Perspectives in vaccinology*, Vol 1, Amsterdam. Elsevier 2011;p151-99.
4. Hannoun C. The Evolving History of Influenza Viruses and Influenza Vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(9):1085-94.
5. Ortiz de Lejarazu R y Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33:480-90.