



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Estudio de la epidemia de gripe en el Hospital
Clínico Universitario de Zaragoza durante la
temporada 2017-2018

Autor:

Virginia Blasco Marco

Director:

Francisco Javier Moliner Lahoz

Facultad Medicina (Zaragoza)
Curso 2017/2018

Índice:

Resumen:	3
Palabras clave:	3
Abstract:	4
Key words:	4
Introducción:	5
Información general del virus:	5
Patogenia e historia natural:	6
Profilaxis y tratamiento:	7
Pandemia de 2009 por virus A(H1N1):	7
Epidemia temporada 2016-2017:	8
<i>Europa:</i>	8
<i>España:</i>	9
Estado pandémico actual por virus A(H5N1) y A(H7N9):	11
Epidemia actual: temporada 2017-2018:	11
<i>Europa:</i>	11
<i>España:</i>	12
Justificación y objetivos:	14
Métodos:	15
Estudio de la población y recolección de datos:	15
Variables medidas:	15
Análisis estadístico:	16
Autorizaciones y permisos:	17
Resultados:	18
Análisis descriptivo de variables:	18
<i>Características de la muestra (350 pacientes):</i>	18
<i>Casos comunitarios (326 pacientes):</i>	20
<i>Casos nosocomiales (22 pacientes):</i>	21
<i>Pacientes pediátricos (34):</i>	22
Tablas de contingencia:	24
<i>Aplicación medidas aislamiento:</i>	24
<i>Pacientes complejos:</i>	25
Discusión:	27
Características generales de la muestra:	27
Características del diagnóstico y el ingreso:	27
Casos esporádicos:	28
Casos comunitarios:	28
Casos nosocomiales:	29
Pacientes pediátricos:	29
Relación entre el grado adecuación medidas aislamiento y otras variables:	29
Relación entre el grado de complejidad y otras variables:	32
Limitaciones del estudio:	34
Propuestas de mejora:	35
Conclusiones:	36
Bibliografía:	37
Figuras:	40

Resumen:

Objetivos: Describir las características de los casos hospitalizados de gripe e identificar y analizar las variables que afectan al grado de adecuación de las medidas de aislamiento de éstos en un hospital de 800 camas.

Métodos: Es un estudio descriptivo retrospectivo basado en los datos recogidos de los pacientes ingresados con diagnóstico de gripe en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Se trata de una muestra de 350 pacientes ingresados entre el 20 de noviembre de 2017 hasta el 11 de marzo de 2018. Los casos clínicos fueron revisados para obtener diferentes variables como las características del paciente, el grado de adecuación de las medidas de aislamiento (tiempo que tardaron en aplicarse, servicio que las indicó) y características propias del ingreso (servicio y planta donde ingresó, días de estancia, paso por UCI, motivo de alta). Se ha calculado la frecuencia y porcentaje de las variables. Se ha realizado un análisis utilizando los test Chi-cuadrado y T-Student.

Resultados: La aplicación precoz de las medidas de aislamiento se dio en un 66'6% de los casos. El servicio de Medicina Preventiva aplicó las medidas en un 63'5% de los pacientes. Un 86'7% ingresaron en las plantas de Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas y Neumología, y un 29'1% lo hizo fuera de área. La técnica diagnóstica más utilizada (75'1%) fue la PCR en tiempo real. Se registraron 22 casos nosocomiales, de los cuales fallecieron un 18'2%. Hubo 34 casos pediátricos de los cuales ninguno fue clasificado como "complejo".

Discusión y conclusiones: Factores como el día de la semana, la técnica diagnóstica o el diagnóstico de ingreso influyeron en el grado de adecuación de las medidas de aislamiento; sin embargo el sexo, la edad o el estar ingresado fuera de área no tuvieron influencia en este parámetro. La vacuna y si se trataba de casos comunitarios o nosocomiales influyeron el grado de complicación de estos pacientes, pero no lo hicieron ni el tipo de virus ni la edad.

Palabras clave:

Virus influenza; Gripe, Medidas aislamiento; PCR tiempo real; Infección nosocomial, Infección comunitaria; Vigilancia, Epidemiología, Efecto fin de semana.

Abstract:

Objectives: To describe the main characteristics and identify the different aspects that affect the correct isolation of flu patients hospitalized during the influenza season in a 800 beds hospital.

Methods: It is a retrospective descriptive study involving patients with confirmed influenza diagnosis in Lozano Blesa Clinical University Hospital (Zaragoza, Spain). The sample is formed by 350 patients admitted to the hospital between 20th November 2017 to 11th March 2018. All cases were reviewed in order to withdraw several variables, including patient's data, isolation measurements (the application time, service that gave the order) and aspects of the medical stay (service and floor, number of days, Intensive Unit stay or not, reason for discharge). Frequencies and percentages were calculated for all the variables, and the methods used for the statistical analysis were Chi-squared and T-Student.

Results: Early isolation was effectively managed in a 66% of cases. The Preventive Medicine Service handled 63'5% of the isolation measures. Out of all patients, 86'7% were admitted to Internal Medicine, Neumology and Infectious Diseases services; 29'1% remained out of their unit. The most common diagnostic test (75'1%) was real-time-PCR. 22 nosocomial cases recorded, 18'2% of which finally resulted in the death of the patient. There were 34 pediatric cases, none of which was classified as "complex case".

Discussion and conclusions: The correct application of the isolation measurements was affected by different factors such as day of the week, diagnostic test or first diagnosis. However, sex, age, or being hospitalized outside their unit did not alter this aspect. The vaccine and whether the case was either comunitary or nosocomial influenced the complication of this patients, but the type of virus or age did not seem to be correlated with it.

Key words:

Influenza virus; Flu; Isolation measurement; Real-time-PCR; Nosocomial infection; Comunitary infection; Surveillance; Epidemiology; Weekend effect.

Introducción

Información general del virus:

El virus influenza, comúnmente conocido como *virus de la gripe*, pertenece a la familia de los ortomyxovirus, llamados así por su interacción con las mucinas (glicoproteínas de la superficie celular). Estos virus tienen un peso molecular de $2-4 \times 10^6$ y un tamaño de 110 nm de diámetro. Están compuestos por un RNA fragmentado en 8 segmentos y su superficie está formada por espículas de proteínas.

Principalmente existen 3 géneros en función de sus antígenos de matriz y de nucleoproteínas, que son:

- Virus gripe A: que origina tanto pandemias cada 10-20 años como epidemias de gripe a nivel mundial de forma anual.
- Virus gripe B: causante de epidemias importantes de gripe, aunque menos frecuentes que las causadas por el virus A.
- Virus gripe C: cuya clínica son infecciones respiratorias leves de poca relevancia clínica y que no generan epidemias,

El virus de la gripe está formado por un genoma RNA de cadena sencilla fragmentado, una nucleocápside helicoidal y una envoltura externa lipoproteica. El virión contiene una polimerasa de RNA RNA-dependiente, que transcribe el genoma de polaridad negativa en mRNA. La envoltura está cubierta por dos tipos diferentes de espículas: hemaglutinina y neuramidasa.

La función de la hemaglutinina es unirse al receptor de la superficie celular (ácido neuramínico, ácido siálico) para iniciar la infección, además de ser la diana de los anticuerpos neutralizantes. La neuramidasa, por su parte, hidroliza el ácido neuramínico (ácido siálico) para liberar los virus progenie de la célula infectada. También degrada la capa protectora de moco del tracto respiratorio, lo que potencia la capacidad del virus para infectar este epitelio. En resumen, la hemaglutinina interviene en el inicio de la infección, mientras que la neuramidasa lo hace al final de ésta.

Una de las características más importantes de este virus son los cambios de antigenicidad (especialmente el virus tipo A) de sus proteínas hemaglutinina y neuramidasa, lo que contribuye a su capacidad para causar epidemias devastadoras a nivel mundial. Estos cambios antigenicos se pueden clasificar en:

- Cambio antigenico: grandes cambios basados en la reordenación de los segmentos del genoma RNA. En este reordenamiento se cambian segmentos de RNA enteros cada uno de los cuales codifica una única proteína, normalmente la hemaglutinina.
- Deriva antigenica: cambios menores basados en mutaciones del genoma RNA. Esto se debe gracias a que los virus de ARN tienden a presentar unas tasas de mutación altas (10000 veces mayores que las del ADN humano y viral). (1)

Muchas especies animales (pollos, cerdos, aves acuáticas, caballos) tienen sus propios virus de la gripe, lo que constituye la fuente de nuevos segmentos de RNA que más tarde codifican las variantes de los cambios antigenicos que causan epidemias en los seres humanos. Esto se produce cuando en la misma célula coinciden dos virus de la gripe y acontece una reordenación entre ellos, que da lugar a una nueva variante del virus humano portando una hemaglutinina del virus animal.

Puesto que el virus B es exclusivamente humano, por lo que no existe fuente animal de nuevos segmentos de RNA, no experimenta cambios antigenicos, pero sí que sufre deriva antigenica, lo que forma la nueva cepa, la cual suele estar incluida en la vacuna anual aunque su variabilidad no sea tan dramática ni frecuente.

La capacidad de este virus para causar epidemias depende de estos cambios antigenicos en la hemaglutinina y la neuramidasa. Las variantes de cambio antigenico aparecen menos frecuentemente, aproximadamente cada 10 u 11 años, mientras que las variantes de la deriva antigenica aparecen prácticamente cada año. Las epidemias y pandemias se producen cuando esas variantes son tan importantes como para que la inmunidad preexistente de las personas deje de ser efectiva.

La gran pandemia de influenza española de 1918 tuvo efectos impresionantes, afectando a unas 50 millones de personas. La siguiente gran pandemia fue en 1957. De esta manera se han ido sucediendo diferentes pandemias, con una asiduidad de entre 10 a 30 años, de las cuales la mayoría encuentra su origen en el sureste de China, donde la relación entre humanos y aves y animales domésticos es muy estrecha, con la cría de aves a escala menor y una gran densidad de población. Sobre todo, el comercio de aves vivas constituye una de las mejores vías para la mutación de virus influenza A, aunque cualquier lugar donde coexistan humanos, aves y cerdos es susceptible de ser el origen de una nueva reordenación. La última gran pandemia tuvo lugar en el año 2009, con la variante H1N1. (2)

Las epidemias de gripe tienen su máximo auge en los meses de invierno (enero-marzo en el caso del hemisferio Norte), cuando ésta y la neumonía bacteriana secundaria a ella causan una mortalidad significativa, especialmente en personas mayores. En el caso del hemisferio sur la gripe se produce principalmente entre junio y agosto, que son los meses de invierno de estas latitudes.

Patogenia e historia natural:

La transmisión de este virus se hace mediante gotitas que entran en el tracto respiratorio, aunque también pueden sobrevivir por un corto período de tiempo en superficies y puede diseminarse por esta ruta si el virus es introducido en la mucosa nasal antes de que pierda su infectividad. Tras la inhalación del virus se produce una degradación de la capa de moco protectora a causa de la neuramidasa, lo que permite que el virus acceda a las células del tracto respiratorio y produzca la necrosis de éstas. La infección se limita a esta zona porque las proteasas que procesan la hemaglutinina están localizadas en el tracto respiratorio. También aparecen diversos síntomas sistémicos, pero que son derivados de la producción de IFN y otras citocinas como IL-6 y TNF, que al estar circulantes en la sangre ocasionan malestar intenso, sin que esto signifique una verdadera viremia. La inmunidad depende principalmente de IgA secretadas en el tracto respiratorio, IgG menos protectoras y células T citotóxicas.

Tras el período de incubación, que dura unas 24-48h, se desarrolla de manera repentina fiebre, mialgias, dolor de cabeza, dolor de garganta y tos. Las mialgias severas y el dolor de garganta y tos son los síntomas más característicos de la gripe. Estos síntomas se resuelven espontáneamente en unos 4-7 días, aunque una neumonía bacteriana asociada puede alargar y complicar este curso. Los agentes más comúnmente implicados en estas neumonías son *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, que empeorarían el cuadro con disnea y colapso pulmonar en los dos o tres días posteriores al inicio de la infección.

Profilaxis y tratamiento:

La principal defensa que tenemos contra este virus es su prevención por medio de la vacuna, tanto para la gripe A como para la B. Típicamente se utilizan dos cepas de aislamiento reciente del tipo A, normalmente de H1N1 y H3N2, y una cepa del tipo B. Esta vacuna se reformula cada año para contener las cepas antigenicas más actuales. En el caso de este año, la vacuna contiene cepas de los siguientes tipos para el hemisferio Norte: (3)

- Cepa análoga a A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09
- Cepa análoga a A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
- Cepa análoga a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)
- Cepa análoga a B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata), en el caso de la vacuna tetravalente.

Se trata de una vacuna inactivada que contiene subunidades proteicas purificadas del virus (hemaglutinina y neuramidasa). Para prepararla, el virus se inactiva con formaldehído y se trata con un disolvente de lípidos que separa los viriones. La vacuna está destinada, principalmente, a la población denominada “de riesgo”, que serían los adultos mayores de 65 años, personas con enfermedades crónicas, especialmente respiratorias y cardíacas, personas que viven en instituciones cerradas (asilos de ancianos) y personas que trabajan en el área de la salud, lo que supondría alrededor de un 10% de la población. La meta de la mayoría de los gobiernos es isoimmunizar a alrededor de un 70% de esta población de riesgo, por lo que se realizan campañas anuales de vacunación que dan comienzo en el mes de octubre. Este tipo de vacuna inactivada produce poca IgA y un título de IgG relativamente bajo, por lo que la protección es limitada a unos 6 meses.

En cuanto a la efectividad calculada de la vacuna para este año, se encuentra en torno a un 36%. (4) No obstante, la efectividad puede variar desde el 50-60% que, según la OMS, se encuentra de forma general en la mayoría de poblaciones; hasta tasas significativamente más bajas, como el caso de la epidemia de 2014-2015, donde la estimación de la efectividad de la vacuna fue de un 23%. (5)

En cuanto al tratamiento de la gripe, tenemos diversos fármacos de eficacia moderada. Por un lado, los bloqueantes del canal M2 de la membrana del virus (amantidina y rimantidina). Estos fármacos sólo son activos frente al virus de la gripe A, y tienen alta toxicidad y rápido desarrollo de resistencias, por lo que su uso empieza a desaconsejarse para el tratamiento de la gripe especialmente en niños y ancianos. (6) Por otro lado, los fármacos inhibidores de la neuramidasas, donde tenemos el oseltamivir por vía oral, zanamivir y laninamivir por vía inhalada y peramivir por vía intravenosa. Estos fármacos son los que se consideran el tratamiento de elección frente al virus tipo A y B, puesto a una menor tasa de resistencias y menos efectos secundarios. El pico de su efectividad se consigue si su administración se produce en las primeras 48h desde el inicio de los síntomas. En adultos sanos consigue reducir el cuadro clínico una media de 1'5 días y reducen la posibilidad de progresión a neumonía de vías respiratorias superiores sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, disminuyendo la mortalidad por esta causa. (7) En algunas comunidades cerradas (residencias de ancianos o plantas de hospitalización), se ha empleado con éxito como profilaxis de la infección ante la exposición a un sujeto enfermo de gripe. (8)

Pandemia de 2009 por virus A(H1N1):

Los brotes de infección por el virus H1N1, que fueron confirmados en casi todos los países y territorios del mundo, diferían de los característicos de la gripe estacional. Esas diferencias cumplieron los criterios exigidos para que podamos hablar de una pandemia de gripe.

Las primeras infecciones humanas por el nuevo virus H1N1 se confirmaron en abril de 2009. El análisis de las muestras de laboratorio mostró que el nuevo virus no había circulado nunca antes en la especie humana. Se trataba de un virus de origen animal que combinaba de forma singular genes de virus de la gripe porcinos, aviares y humanos. La composición genética de este virus era muy diferente de la de los virus H1N1 que vienen causando epidemias estacionales desde 1977. El nuevo virus H1N1 desplazó rápidamente a otros virus gripales circulantes, y también desplazó a los virus H1N1 anteriores, lo que constituye un fenómeno característico de las pandemias.

Conforme se fue propagando, el virus mostró una actividad epidemiológica distinta de la habitual de las epidemias de gripe estacional. De forma generalizada, se observaron altos niveles de infección por el nuevo virus durante el verano en el hemisferio norte en numerosos países, seguidos de niveles aún más altos durante los meses de otoño y invierno. En estos países, las epidemias estacionales suelen remitir en primavera y terminar antes del verano.

El perfil de morbilidad y mortalidad que causó el virus H1N1 difirió muy marcadamente del provocado por la gripe estacional. Durante las epidemias estacionales, más del 90% de las defunciones se dan en personas mayores débiles. El virus H1N1 afectó a un grupo de edad más joven cualquiera que fuese el criterio considerado: mayor frecuencia de infección, necesidad de hospitalización, necesidad de cuidados intensivos y fallecimientos a causa de la infección. La causa de la muerte fue a menudo una neumonía viral, causada directamente por el virus y difícil de tratar. En las epidemias estacionales, la mayoría de los casos de neumonía se deben a infecciones bacterianas secundarias, que suelen responder bien a los antibióticos. Aunque muchos de quienes murieron padecían ya antes de la gripe problemas de salud asociados a un mayor riesgo, muchos otros gozaban de buena salud.

Los primeros estudios mostraron que los anticuerpos contra los virus H1N1 de la gripe estacional no protegían a las personas de la infección por el nuevo virus. Este dato es una prueba fehaciente de que el virus era nuevo para el sistema inmunitario humano. En estudios posteriores llevados a cabo en algunos países, se observó que alrededor de una tercera parte de los mayores de 65 años presentaban cierta inmunidad al virus. Las personas más jóvenes, sin embargo, no tenían inmunidad protectora. (9)

Epidemia temporada 2016-2017:

Europa:

La epidemia de gripe, en el caso de Europa, tiene un pico máximo durante los meses de invierno, sin ser exactamente al mismo tiempo en todas las regiones ni todos los años. Normalmente, en la región europea, la epidemia suele comenzar en los meses de noviembre y diciembre, haciendo sus picos máximos alrededor de enero y febrero, y suele durar alrededor de 22-23 semanas.

En la temporada pasada (2016/2017) la epidemia tuvo un inicio más temprano (en el mes de octubre, semana 46/2016) y el pico fue también alcanzado antes, entre diciembre de 2016 y enero de 2017 (semanas 52/2016 y 4/2017); rompiendo así la tendencia de años anteriores. Fue desde la semana 12/2017 cuando la mayoría de países notificó un descenso de la actividad, con un porcentaje de detecciones que descendió por debajo del umbral epidémico (10%) en torno a la semana 17/2017. El pico se correspondió en duración con los de temporadas anteriores, durando alrededor de 7 semanas. El virus predominante en toda la región fue el virus A (subtipo H2N3 en un 99% de los subtipados), hasta la semana 10/2017, donde el virus B tomó más fuerza y predominó durante el resto de la temporada. No obstante,

el número de detecciones de virus B permaneció bajo en toda la temporada y fue en descenso a partir de la semana 15/2017. Dos tercios de los virus A(H3N2) caracterizados genéticamente pertenecían al subgrupo genético 3C.2a1, pero continuaban siendo antigenicamente similares al grupo 3C.2a recogido en la vacuna estacional. La inmensa mayoría de los virus testados durante la temporada no presentaron una susceptibilidad reducida a los inhibidores de la neuraminidasa.

En cuanto a la morbilidad y mortalidad del virus durante la temporada 2016-2017, fue el virus A fue el subtipo dominante en los hospitalizados, tanto en UCI (91%), como en otros servicios (>99%), siendo la mayoría en pacientes de >65 años. El pico máximo de mortalidad fue entre enero y febrero de 2017, especialmente en pacientes ancianos. En cuanto a la mortalidad estimada para el virus influenza se mantuvo como años anteriores, siendo también el A(H3N2) el subtipo predominante en estos casos. Los casos hospitalizados confirmados de gripe notificados en Europa eran mayoritariamente tipo A(H3N2) y afectaron sobre todo a los mayores de 65 años (64%). El proyecto EuroMoMo (European monitoring of excess mortality for public health action) en el que participan 20 países Europeos, entre ellos España, informó sobre excesos de mortalidad por todas las causas en el grupo de edad de mayores de 65 años entre el inicio de enero y final de febrero de 2017. Este exceso de mortalidad coincidió con la circulación del virus de la gripe A(H3N2), que se asocia a incrementos en los excesos de mortalidad entre las personas mayores. (10)

España:

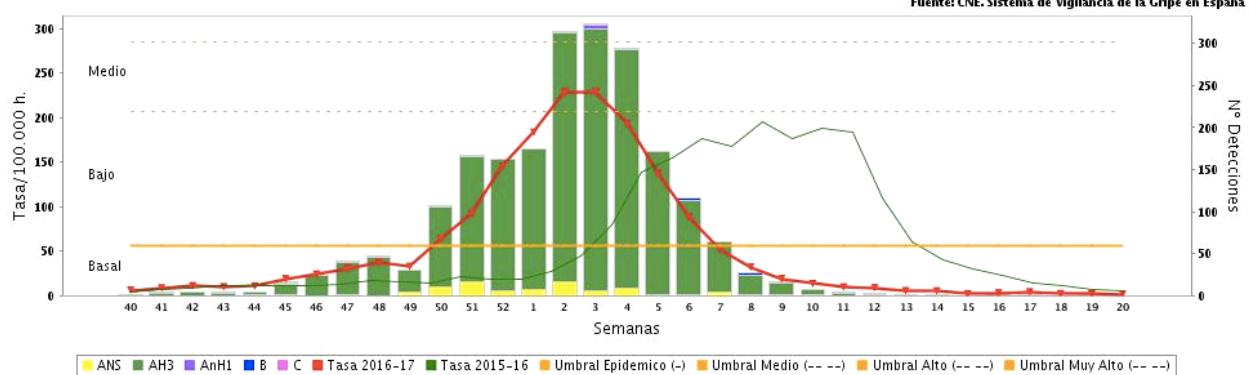
A nivel de España, la actividad gripe durante la temporada 2016-2017, fue moderada y se asoció a una circulación casi absoluta de virus de la gripe A(H3N2), con una contribución de virus B mínima en las últimas semanas del periodo de vigilancia. La epidemia gripe se inició a mediados de diciembre de 2016, con un máximo de actividad en la semana 3/2017 y una duración total de nueve semanas.

Los menores de 15 años fueron el grupo de edad más afectado, con mayores tasas de incidencia en el grupo de 0-4 años, aunque cabe destacar que, si bien en la temporada 2015-16 (circulación de A(H1N1)) se alcanzó la tasa acumulada más alta en este grupo de edad desde la pandemia de 2009, en la actual temporada se registró la más baja, comparada con el resto de temporadas desde entonces. La tasa de incidencia acumulada de gripe en el grupo de mayores de 64 años fue una de las más altas desde la pandemia de 2009, solo superada por la de la temporada 2014-15, y con valores similares a la de la temporada 2011-12, ambas también con predominio del virus A(H3N2).

De las 2.140 detecciones centinela identificadas a lo largo de la temporada, el 98,6% fueron virus de la gripe A, y entre los subtipados, el 99,7% fueron virus A(H3N2). La caracterización genética de los virus circulantes durante la temporada indicó que, de los 809 virus de la gripe A(H3N2) caracterizados, el 78% pertenecían al grupo 3C.2a1 (A/Bolzano/7/2016), el 20% al grupo 3C.2a (A/HongKong/4801/2014), ambos grupos concordantes antigenicamente con la cepa vacunal de la temporada 2016-17, y el 2% al grupo 3C.3a (A/Switzerland/9715293/2013). Respecto al virus B, el 88% eran semejantes a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), y por tanto, concordantes con la cepa vacunal de la temporada 2016-17. No obstante, estos datos son limitados debido a las dificultades para la subtipación.

Figura. Tasa de incidencia semanal de gripe y detecciones virales.
Sistema Centinela. Temporada 2016-2017. España

Fuente: CNE. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España



Nota = A efectos de una comparación gráfica más fácil entre las dos temporadas representadas, se asume que no existe la semana 53, por lo que los datos de dicha semana aparecen en el gráfico como 01/2016 y así sucesivamente

Figura 1 – Tasa de incidencia semanal de gripe y detecciones virales temporada 2016-2017 en España.

En la temporada 2016-2017 se dieron 47 brotes confirmados de gripe en diez CCAA, un número sensiblemente mayor que en temporadas anteriores post-pandémicas. Treinta y ocho de ellos tuvieron lugar en instituciones geriátricas, en concordancia con el subtipo A(H3N2), que también dio tasas muy altas de brotes en este tipo de instituciones en 2011-12 y 2014-15. El resto de brotes se dieron: siete en instituciones sanitarias y dos en otras instituciones. En 46 brotes (98%) se identificó como agente causal el virus de la gripe A [18 Ans y 28 A(H3N2)] y en uno el virus tipo B.

Se notificaron 2.874 casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG) en 18 CCAA, de los que 619 (22%) fueron admitidos en UCI y 464 (17%) fallecieron. La presentación en tiempo de estos casos coincidió con la onda estacional de la gripe en España, notificándose en ese período el 93% de los casos. La mediana de edad fue de 76 años (RIC: 64-85), concentrándose la mayor proporción de casos en los mayores de 64 años (74%). Las mayores tasas de hospitalización se observaron en los mayores de 64 años, siendo las de esta temporada las más altas en este grupo desde el inicio de la vigilancia de los CGHCG y, además, más elevado que en temporadas con predominio de A(H1N1), como ya ocurrió en la temporada 2015-16 (75% vs 40%). No obstante, la tasa global de hospitalización fue parecida a la de temporadas anteriores, es decir, que este aumento de la tasa de hospitalización en mayores de 64 años fue en consonancia a la disminución de la tasa de hospitalización del resto de grupos de edad. El porcentaje de ingreso en UCI fue significativamente inferior a temporadas previas (22% vs 33-43%). Este hecho podría estar relacionado tanto con una menor gravedad de la infección gripe de esta temporada, como con el manejo clínico de pacientes hospitalizado con considerable mayor edad.

En más del 99% de los casos se confirmó el virus de la gripe tipo A, siendo el 99% de los subtipados A(H3N2). El 91% de los CGHCG presentó algún factor de riesgo de complicaciones de gripe, en consonancia con el aumento de la edad de estos pacientes. Fue especialmente frecuente la enfermedad cardiovascular crónica, suponiendo casi el 50% del total y seguida muy de cerca por la diabetes y la enfermedad pulmonar, presentes cada una de ellas en un tercio de los CGHCG.

El 48% de los pacientes en los que se recomendaba la vacunación no habían recibido la vacuna antigripal de esa temporada, siendo un porcentaje inferior al de la temporada 2015-16, donde

suponían un 65%, lo que podría explicar la mayor tasa de hospitalización en los mayores de 64 años, que representa el grupo donde se encuentra la mayor tasa de vacunación.

Las defunciones en casos graves hospitalizados confirmados de gripe se concentraron fundamentalmente en los mayores de 64 años (85%), siendo la mediana de edad de 81 años (RIC: 70-88). El 95% de los casos fatales presentó algún factor de riesgo de complicaciones. La letalidad (15%) observada en términos de defunciones entre CGHCG fue similar a la temporada 2014-15 (15'7%), dominada también por A(H3N2) y superior registrada a la temporada 2015-16 (12%), donde el subtipo circulante fue el A(H1N1). El sistema MOMO (Monitorización 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 gripe. Excesos similares se informaron en varios países europeos. Este impacto de la gripe en la población fue de acuerdo con el descrito en temporadas previas de circulación de A(H3N2) en España y Europa, aunque estos datos se deben interpretar con cierta precaución puesto que hay muchos factores que pueden contribuir a este aumento de mortalidad, como, por ejemplo, la ola de frío en España durante enero de 2017. (11)

Estado pandémico actual por virus A(H5N1) y A(H7N9):

Desde 2003 hasta el cierre de este informe el 11 de marzo de 2018 se han notificado oficialmente a la OMS un total de 860 casos humanos confirmados por laboratorio de gripe aviar A(H5N1), procedentes de 16 países, de los cuales 454 fallecieron. Igualmente, desde marzo de 2013, se notificaron a la OMS un total de 1.562 casos humanos confirmados por laboratorio de gripe aviar A(H7N9), de los cuales al menos 592 han fallecido. Según las informaciones recibidas por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) sobre vigilancia de la gripe aviar A(H7N9) en China, las muestras positivas continúan detectándose principalmente en los mercados de aves vivas, vendedores y algunas explotaciones comerciales y de cría de aves. El número de infecciones humanas confirmadas en esta quinta onda epidémica (iniciada el 1 de octubre de 2016) es mayor que en las previas. Esto pone en evidencia que el virus se ha propagado y que sigue siendo crucial adoptar medidas de vigilancia y control intensivos en los sectores de la salud humana y animal. Sin embargo, los datos epidemiológicos y virológicos actuales sugieren que el virus no ha adquirido la capacidad de transmisión sostenida entre los seres humanos, por lo que la posibilidad de una extensión a nivel comunitario se considera improbable en estos momentos. (12, 13)

Epidemia actual: temporada 2017-2018:

Europa:

Para hablar del brote epidémico de este año hemos recogido los datos aportados por la organización mundial de la salud (OMS) y el sistema de vigilancia Europeo de la gripe a fecha del 11 de marzo de 2018. La actividad del virus influenza sigue siendo alta pero parece que ha llegado a su pico máximo en algunos países de la zona templada y el hemisferio norte. En cuanto al hemisferio sur la actividad continúa teniendo una actividad correspondiente al período entre epidemias. A nivel general, influenza B ha sido el más prevalente esta temporada: en cuanto a porcentajes a fecha de marzo de 2018 un 34'3% de virus A y un 65'7% de virus B. En cuanto a la subtipación dentro del virus A un 65'4% sería A(H1N1) y un 34'6% influenza A(H3N2). En cuanto al virus B un 97'21% se correspondería con el linaje B-Yamagata y un 2'9% con el linaje B-Victoria.

En la mayor parte de la región europea, la actividad del virus se mantiene alta, con todos los subtipos de virus presentes (A(H1N1), A(H3N3) y B-Yamagata, siendo el virus predominante el tipo B. En el Este de Europa (Rusia, Eslovaquia, República Checa y Ucrania) la actividad continúa creciendo y la epidemia tiene una intensidad alta. En cuanto al norte de Europa, la detección de Influenza está disminuyendo en líneas generales, con la excepción de Noruega, donde continúa creciendo. Por último, en el Sur-Este de Europa parece que la epidemia ha llegado a su pico máximo y empieza a decrecer, aunque sigue habiendo un ligero aumento de la actividad en Alemania a favor del Virus B-Yamagata como estirpe predominante. (14)

España:

En cuanto a la gripe en España, a fecha del 11 de marzo la intensidad está disminuyendo tanto en Aragón, como en Baleares, Castilla La Mancha, Castilla León, Melilla, Navarra, País Vasco y La Rioja; se considera ya esporádica en Andalucía, Asturias, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Cataluña, Ceuta, Comunidad Valenciana y Extremadura y localmente epidémica en el resto de comunidades. La evolución en líneas generales se considera estable o en fase de decreciente. El pico máximo se considera que se alcanzó la semana 3/2018, después de una fase de ascenso de seis semanas.

Se han notificado 22 brotes de gripe en seis CCAA, uno de ellos en una institución sanitaria, causado por el virus B. Otros tres de ellos se dieron en ambientes escolares, siendo 2 de ellos por el grupo B y uno por el grupo A y los otros 18 en geriátricos: nueve de ellos por virus A y los otros nueve por el virus B.

En cuanto a los casos hospitalizados por gripe, habían sido hospitalizados 4.858 CGHCG. En la mayoría de ellos (60%) se identificó el virus B, 39'9% el virus A y dos casos fueron por el virus C. El mayor número de casos se registró en los mayores de 64 años (66%). El 88% de estos pacientes presentaba factores de riesgo de complicaciones, siendo la enfermedad cardiovascular crónica la más prevalente (44%), seguida de la enfermedad pulmonar crónica (29%) y la diabetes (29%). El 73% de los pacientes desarrolló pulmonía y un 22% ingresaron en UCI. Un 53% de los casos en los que estaban recomendados la vacunación no habían recibido ésta.

En cuanto a la mortalidad, al ser una epidemia que ha afectado especialmente a los mayores de 64 años, es de esperar un aumento en las tasas globales de mortalidad, habiéndose notificado 791 defunciones en dieciséis CCAA, y correspondiendo un 65% de ellas al virus B. La mediana de edad de estas defunciones fue de 82 años (RIC: 71-88), y el 84% se correspondieron a mayores de 64 años y sólo un 50% de los pacientes en los que se recomendaba la vacunación la habían recibido. En cuanto a las tasas de mortalidad por todas las causas se ha registrado un exceso de mortalidad por encima de lo esperado desde la semana 52/2017 hasta la semana 10/2018, con un máximo en la primera semana de enero de 2018. Este exceso se concentra principalmente en los mayores de 64 años y corresponde tanto con el pico de la epidemia gripe como con la ola de frío registrada en España durante esas fechas. Estos resultados de mortalidad por todas las causas han sido notificados por otros países pertenecientes al EuroMoMo, donde la mortalidad en ancianos se ha incrementado durante estas semanas excepto en el centro y el este del continente. (15)

Figura. Tasa de incidencia semanal de gripe y detecciones virales.
Sistema Centinela. Temporada 2017-2018. España

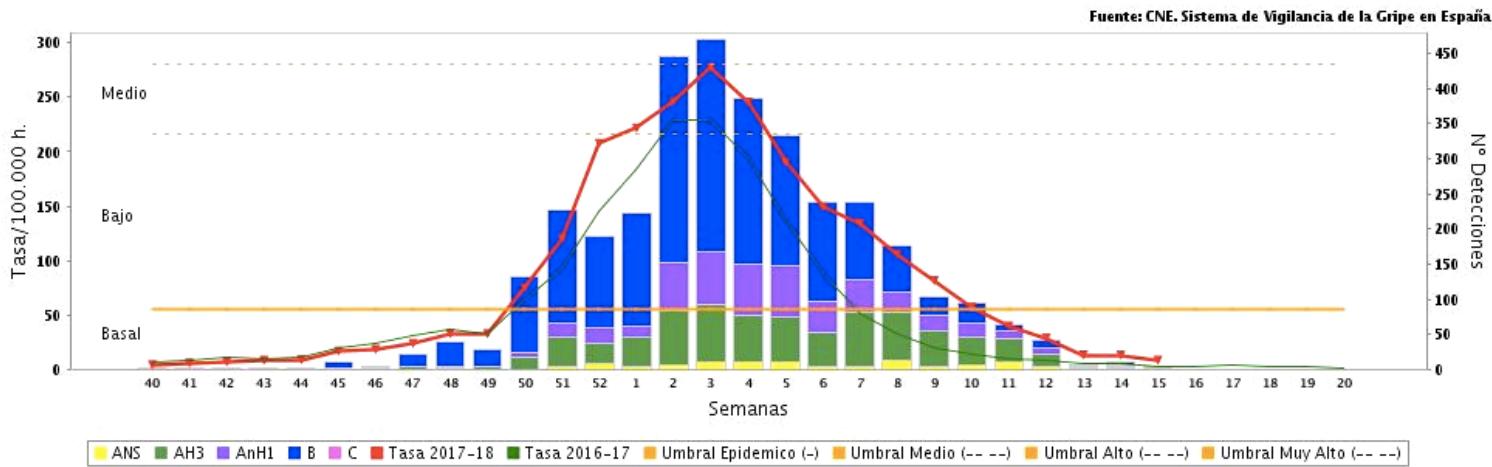


Figura 2 – Tasa de incidencia semanal y detecciones virales temporada 2017-2018 en España.

Justificación y objetivos:

La epidemia de gripe se produce de manera anual y tiene unas implicaciones de recursos y morbimortalidad importantes en la totalidad del hospital. Todos los años se ven afectados la mayoría de los servicios: encontramos un claro aumento de la presión asistencial en el área de Urgencias y las plantas de ingreso, especialmente Medicina Interna, Neumología y Enfermedades Infecciosas; también tenemos un gran consumo de recursos y tiempo en el caso de los laboratorios de Microbiología y, por último, problemas de gestión de camas derivados de la necesidad de aislamiento de estos pacientes. Es por esto que tenemos como objetivo de este trabajo hacer un análisis sobre los pacientes ingresados con diagnóstico confirmado de gripe en el Hospital Clínico Lozano Blesa.

Nos interesa tanto la reacción del hospital, como los datos del ingreso y de las características de estos pacientes. Principalmente, los puntos que más conciernen al departamento de Medicina Preventiva son el correcto aislamiento que se hace de estos pacientes y las variables que pudieran afectar a éste; y las características de los casos nosocomiales. Además, puesto que las variables propuestas son muchas y muy variadas, queríamos encontrar algunos otros puntos débiles que pudiesen ser importantes a la hora de enfrentarnos a la epidemia.

Métodos:

Estudio de la población y recolección de datos:

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo de una serie de casos con diagnóstico de gripe confirmado (tanto A como B) que ingresaron en el hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza en el período desde el inicio de la epidemia en diciembre de 2017 hasta el 11 de marzo de 2018. La información demográfica fue extraída de la Historia Clínica Electrónica y los datos que el hospital tenía de los pacientes. El estudio microbiológico se ha extraído tanto de los informes de Urgencias como de los informes del Laboratorio de Microbiología, ambos contenidos en una base de datos electrónica del propio hospital. Los datos del ingreso del paciente fueron extraídos tanto del programa GACELA CARE, donde enfermería aportaba datos relativos a la estancia del paciente; como de los informes de alta del servicio donde estuvieron ingresados.

Variables medidas:

Las variables medidas para este estudio fueron:

- Sexo (Mujer, Varón).
- Edad en el momento del ingreso (en años)
- Paciente institucionalizado
- Registro vacunación contra la gripe en la temporada 2017/2018
- Fecha de ingreso
- Día de la semana que acudió a Urgencias
- Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta que acudió al Servicio de Urgencias: <24 horas, entre 24 y 72 horas, >72 horas
- Planta donde ingresó
- Servicio donde ingresó: Urgencias, Medicina Interna, Neumología, Digestivo, Cardiología, UCI, otra especialidad u otro hospital.
- Paciente fuera de área: se considera pacientes fuera de área a aquellos que ingresan en una planta correspondiente a otro servicio distinto del que se hace cargo de ellos durante el ingreso.
- Diagnóstico al ingreso: gripe, bronquitis, neumonía, infección respiratoria, disnea, EPOC, asma, sepsis, fiebre, otro diagnóstico respiratorio o infeccioso o no diagnóstico respiratorio ni infeccioso.
- Aplicación de las medidas de aislamiento: de manera precoz(<24h), retraso en su aplicación (entre 24 y 72h), retraso en el diagnóstico (>72h) y casos nosocomiales.
- Servicio que aplicó estas medidas: Urgencias, Medicina Preventiva, la propia planta donde el paciente fue ingresado o no consta que se aplicaran estas medidas.
- Tipo de virus: A, B o simultaneidad de A y B.
- Técnicas de laboratorio: en cuanto a las técnicas de laboratorio empleadas para el diagnóstico de la gripe tenemos:
 - **CLART® PneumoVir (Laboratorio GENOMICA):** este test, conocido como **PCR tiempo estándar**, es capaz de detectar 19 tipos y subtipos más frecuentes de virus causantes de infecciones respiratorias en humanos, entre ellos Influenza virus A (H3N2, H1N1 y H1N1/2009), Influenza virus B, Influenza virus C y otros como el Virus Sincitial Respiratorio. La detección está basada en la tecnología CLART®: una amplificación por RT-PCR (PCR reversa) multiplex a tiempo final,

de un fragmento del virus de entre 120-330pb, seguida de visualización en microarray de baja intensidad. La muestra empleada en esta técnica es el frotis nasofaríngeo. (16)

- **Test cobas® Influenza A/B & RSV (Laboratorio ROCHE):** este test utiliza la reacción de la RNA polimerasa para la detección del ARN del virus influenza A, el B y para el Virus Sincitial Respiratorio. Es la prueba también como conocida como **PCR en tiempo real**, ya que ofrece resultados en unos 20 minutos. Se considera el gold-standard para el test molecular. La muestra analizada es proveniente de un frotis nasofaríngeo. (17)
- **SD BIOLINE INFLUENZA AG (Laboratorio ABBOT):** también conocido como **test rápido de urgencias**, detecta, respectivamente, los virus de la gripe de tipo A y B. Además, también detecta todas las clases de subtipos de antígenos de la gripe, incluido el de la nueva cepa pandémica de la gripe A(H1N1). La muestra puede ser nasal, muestra faríngea, muestra nasofaríngea o inspiración nasal/nasofaríngea. Tiene una sensibilidad (91,8 %), especificidad (99,0 %) frente al cultivo viral y PCR en tiempo real como método de referencia. (18)

- Duración total del ingreso (en días)
- Motivo de alta: mejoría, fallecimiento o traslado a otro centro.
- Estancia en UCI
- Reingreso en menos de 30 días desde el día del alta

Aparte de todas estas variables, hemos también querido distinguir a los pacientes en función de su gravedad/complejidad. La definición de **caso grave** recogida en el protocolo de vigilancia de casos graves confirmados de gripe, consensuado por todas las CCAA (19) para su vigilancia, incluye a todos aquellos casos que presentaron un cuadro clínico compatible con gripe y que requirieron ingreso hospitalario, por la gravedad del cuadro clínico que presentaban: neumonía, fallo multiorgánico, shock séptico o ingreso en UCI, o por desarrollar el cuadro anterior durante su ingreso hospitalario por otro motivo; además, tenían que haber sido confirmados de infección por virus de la gripe siguiendo los criterios de confirmación virológica establecidos en el protocolo: aislamiento del virus de la gripe en células MDCK a partir de muestra clínica respiratoria; detección de ARN viral en un extracto de muestra clínica respiratoria; detección de los antígenos virales en células infectadas procedentes de una muestra clínica respiratoria por inmunofluorescencia directa o respuesta específica de anticuerpo frete a los diferentes tipo y subtipos virales.

Puesto que ajustarnos a esta definición nos resultó difícil con las variables que habíamos seleccionado para nuestro estudio, se simplificó esta definición, considerando como paciente "complejo" a aquel que cumplía alguno de los siguientes requisitos:

- Estancia prolongada: para determinar que una estancia fue prolongada calculamos el percentil 80 del total de la estancia de los 350 pacientes, que se correspondía con 10 días, y por lo tanto hemos considerado como estancia prolongada a aquella que duró más de esos 10 días.
- Estancia en algún momento del ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), independientemente del número de días pasados en ella.
- Fallecimiento durante el ingreso.

Análisis estadístico:

Para el análisis estadístico las variables cualitativas fueron medidas por su frecuencia y de las variables cuantitativas fueron extraídas medias y medianas, así como la desviación estándar y

el rango intercuartílico (RIC). Para la comparación de datos se empleó, en el caso de las variables cualitativas, el método de Chi-cuadrado y en el caso de las variables cuantitativas se utilizó la comparación de medias por el método T-Student. En ambos casos se consideró estadísticamente significativos aquellos valores de p por debajo de 0'05. Se realizaron también tablas y gráficos de barras para la representación de dichos resultados.

Autorizaciones y permisos:

Este trabajo se ha realizado al amparo de la institución de la Universidad de Zaragoza y con la colaboración del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, concretamente en colaboración con el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital.

Para poder tener acceso a las historias clínicas y los datos de los pacientes, se cumplió la pertinente solicitud de autorización para la realización de proyectos de investigación del sector Zaragoza III, tal y como se indica en el documento oficial sobre el procedimiento de solicitud y autorización previa, para poder iniciar estudios de investigación en los centros del sector III aprobado en Julio 2011.

Resultados:

Análisis descriptivo de variables:

Características de la muestra (350 pacientes):

La muestra estudiada está compuesta por 350 pacientes con diagnóstico positivo de gripe que ingresaron y fueron dados de alta en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza entre el 21 de septiembre de 2017 y el 12 de marzo de 2018.

Del total de estos 350 pacientes un 46% eran hombres (161) y un 54% mujeres (189). En cuanto a la media de edad del total de pacientes era de 66'3 años, desviación estándar: 25'78 (mediana 76, RIC: 59-84). El porcentaje de niños (<10 años) era del 9'7%, adultos menores de 65 años del 19'4% y de adultos mayores de 65 años del 70'9%. De estos casos, un 42'3% estaban vacunados; no obstante, puesto que la vacuna sólo se recomienda a partir de los 65 años en este grupo de edad el porcentaje de vacunados suponía un 54'4% y un 21'4% vivían institucionalizados.

En cuanto al tipo de virus, el A supuso un 60'7%, el virus B un 38'7% y hay 2 casos (0'6%) donde se encontró simultáneamente tanto el virus A como el B. Para la detección del virus se emplearon tres pruebas distintas: PCR tiempo estándar (16'9%), PCR en tiempo real (75'4%) y el test rápido de urgencias (7'7%).

En el total de estos 350 ingresos encontramos que un 92'8% fueron dados de alta por mejoría, un 5'7% fallecieron (20 pacientes) y un 1'4% fueron trasladados a otro centro. 25 pacientes (un 7'1%) estuvieron en UCI y 19 (5'8%) volvió a ingresar en menos de 30 días.

En cuanto al grado de complicación/gravedad de los pacientes, hemos hecho la diferenciación ya mencionada antes sobre paciente complejo y no complejo. El total de estos casos complejos fue de 78 pacientes, lo que representa un 22'3% del total. De estos pacientes complejos acabaron falleciendo un 26% (20 pacientes). De entre estos pacientes ninguno era pediátrico (<10 años), sino que todos eran adultos y un 80'8% mayores de 65 años. Su media de edad era de 75'18 (mediana=78'50) y el porcentaje de vacunados era del 32'1%.

	Total pacientes (350)	N	%
SEXO	Varones	161	46
	Mujeres	189	54
EDAD	MEDIA	66'63	
	<10 años	34	9'7
	<65 años	68	19'4
VACUNA	≥65 años	248	70'9
	SÍ	148	42'3
	NO	202	57'7
VACUNA ≥65 años	SÍ	135	54'4

	NO	113	45'6
INSTITUCIONALIZADOS ≥65 años	SÍ	53	21'4
	NO	195	78'6
VACUNA INSTITUCIONALIZADOS	SÍ	27	49'1
	NO	28	50'9
TIPO DE VIRUS	A	212	60'6
	B	135	38'6
	A y B	2	0'6
PRUEBA DIAGNÓSTICO	PCR estándar	59	16'9
	PCR tiempo real	263	75'1
	Test rápido urgencias	27	7'7
MOTIVO ALTA	Mejoría	323	92'8
	Fallecimiento	20	5'7
	Traslado a otro centro	5	1'4
ESTANCIA UCI	SÍ	25	7'1
	NO	325	92'9
REINGRESO <30 días	SÍ	19	5'8
	NO	307	94'2
COMPLICADOS	SÍ	78	22'3
	NO	272	77'7

Tabla 1 – Características de la muestra.

La distribución de los casos por semanas aparece descrito en el siguiente gráfico, donde también se distingue entre casos de gripe A y casos de gripe B.

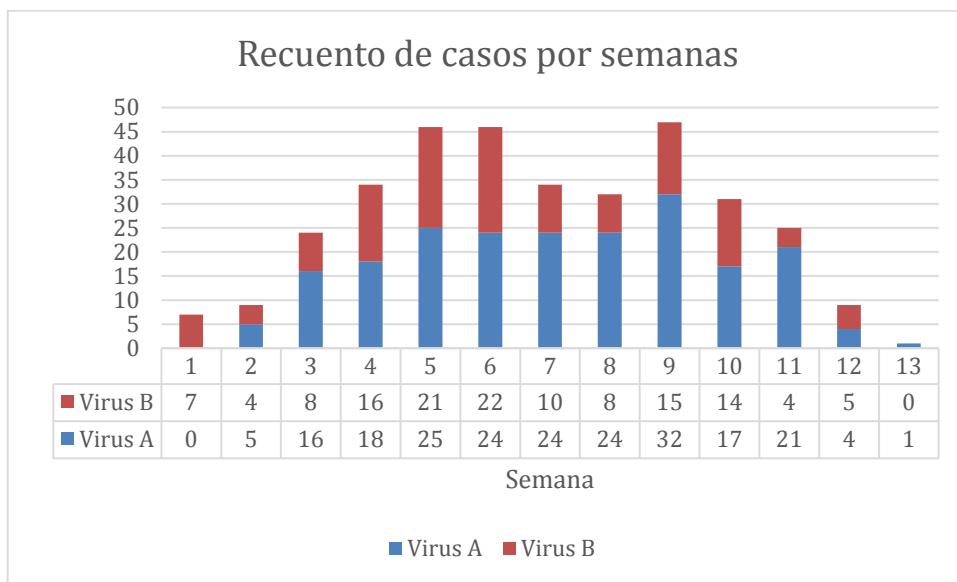


Figura 3 – Distribución del nº de casos de gripe y tipo de virus por semanas.

* Semana 1: 20-26 noviembre 2017; Semana 13: 5-11 marzo 2018

Casos comunitarios (326 pacientes):

En cuanto a los 326 casos comunitarios, el tiempo entre el inicio de síntomas y el momento en el que acudieron a Urgencias fue, según se refleja en las historias, menos de 24h en un 16'7%, un 33'4% lo hizo entre las 24 y 72h y un 49'8% acudió a Urgencias cuando ya habían transcurrido más de 72h desde el inicio de los síntomas. Si hablamos del día de la semana en el que acudieron a urgencias los porcentajes oscilan entre un 16'6% los jueves y un 11'7% los sábados, aunque aparecen detallados en la tabla 2.

La aplicación de las medidas de aislamiento se hizo de manera precoz (<24h del ingreso) en un 66'6%. Por otro lado, hubo un retraso en la aplicación de estas medidas en un 21'5% y un retraso en el diagnóstico con el consiguiente retraso en su aplicación en otros 39 pacientes (12%). El servicio que aplicó estas medidas de aislamiento fue en un 63'5% (207 casos) el servicio de Medicina Preventiva, en un 18'7% (61 casos) el servicio de Urgencias, y en un 16'6% (54 casos) la propia planta donde el paciente fue ingresado. Hubo un 1'2% de los casos (4 del total) donde no consta que se aplicase ninguna medida de aislamiento

En cuanto a los diagnósticos en el momento del ingreso, el diagnóstico más frecuente fue el de "gripe" con un 61%, seguido de "infección respiratoria" con un 10'4%. Otros diagnósticos respiratorios serían el de "neumonía" con un 7'7%, "disnea" con un 3%, "EPOC" con un 2'1%, "bronquitis" con un 1'8% y "asma" con un 0'6%. Con el diagnóstico de "fiebre" ingresó un 4'9% y de "sepsis" un 1'2%. Sin ningún diagnóstico infeccioso ni respiratorio ingresó un 4'9%.

Con esos diagnósticos, los servicios que acogieron esos casos fueron: un 70% de los casos M. Interna e Infecciosas, un 16'7% Neumología, un 4'4% UCI y un 8'8% fueron acogidos por otras especialidades, en este caso para calcular los porcentajes se han excluido a los casos pediátricos, ya que el 100% de los menores de 10 años ingresaron en el servicio de pediatría. Puesto que el porcentaje de los pacientes ingresados fuera de área fue de un 29'1%, también hemos distinguido el ingreso por plantas en el hospital, de manera que las plantas de Medicina Interna acogieron a un 32%, la de Neumología un 14'7%, la de Enfermedades Infecciosas un 9'5%, la de pediatría un 10'1% y la de UCI un 4%, de manera que los pacientes que ingresaron en otras plantas representan un 29'7% (97 pacientes).

La estancia media de los ingresos de casos comunitarios fue de 7'34 días, desviación típica: 4'976 (mediana: 7, RIC: 5-10). Agrupando los datos tendríamos que un 62'6% estuvo menos de una semana, un 27'9% entre 1 y 2 semanas y un 9'5% permaneció ingresado más de 2 semanas.

Casos comunitarios (326)		N	%
Tiempo inicio síntomas	<24h	54	16'6
	24-72h	108	33'1
	>72h (retraso diagnóstico)	161	49'4
Día de la semana	Lunes	47	14'4
	Martes	50	15'3
	Miércoles	53	16'3
	Jueves	54	16'6

	Viernes	43	13'2
	Sábado	38	11'7
	Domingo	41	12'6
Grado adecuación medidas	< 24 horas	217	66'6
	24-72h (retraso aplicación)	70	21'5
	>72h (retraso diagnóstico)	39	12
Servicio que aplicó medidas	M. Preventiva	207	63'5
	Urgencias	61	18'7
	Planta	54	16'6
Diagnóstico al ingreso	Gripe	199	61
	Infección respiratoria	34	10'4
	Neumonía	25	7'7
	EPOC	7	2'1
	Bronquitis	6	1'8
	Asma	2	0'6
	Disnea	1	0'3
	Fiebre	16	4'9
	Sepsis	4	1'2
	Otro Dx respiratorio o infeccioso	16	4'9
	No Dx respiratorio o infeccioso	16	4'9
Servicio donde ingresó ***	Medicina Interna/ Infecciosas	205	70
	Neumología	49	16'7
	UCI	13	4'4
	Resto	26	8'8
Fuera de área	SÍ	95	29'1
	NO	231	70'9
Planta donde ingresó	Med. Interna	104	32
	Neumología	48	14'7
	Infecciosas	31	9'5
	Pediatria	33	10'1
	UCI	13	4
	Resto	97	29'7
Estancia:	MEDIA		7'34
	<1 semana	204	62'6
	1-2 semanas	91	27'9
	>2 semanas	31	9'5

Tabla 2 – Características de los 326 casos comunitarios.

*** En este caso no se han tenido en cuenta los casos pediátricos

Casos nosocomiales (22 pacientes):

En cuanto a los casos nosocomiales tenemos 22 pacientes. La media de edades de ellos fue de 71'45 y la desviación típica de 18'189 (mediana 73'50, RIC: 17'5). 10 de esos casos fueron varones (45'5%) y 12 fueron mujeres (54'5%). Estaban vacunados 8 de ellos (36'4%).

De esos 22 casos 10 fueron por gripe A (45'5%) y 12 fueron por gripe B (54'5%). 14 (63'6%) de estos casos fueron en la segunda mitad de la epidemia, frente a los 8 que se dieron en la primera mitad. En cuanto al diagnóstico con el que ingresaron estos pacientes, un 90'9% ingresó con un diagnóstico no respiratorio ni infeccioso.

La media de días que pasaron en el hospital fue de 23'89 días, desviación típica: 12'587 (mediana 22, RIC: 18). Si agrupamos los datos, tendríamos que un 4'5% (1) estuvieron menos de una semana, un 18'2% (4) entre 1 y 2 semanas y un 77'3% (17) estuvo en el hospital más de dos semanas.

En cuanto a la planta donde estaban ingresados, tenemos que 6 de ellos fueron en las plantas de Medicina Interna (27'2%), 4 de ellos en la planta de Cardiología (18'2%), otros 4 en la de Neurocirugía (18'2%), otros dos casos (9'1%) en Urología y en Digestivo, respectivamente y un caso en pediatría, UCI y las plantas 2A y 2D (4'5% para cada una de ellas). De éstos, además, sólo uno (4'5%) de ellos se encontraba fuera de área.

El diagnóstico de gripe fue llevado a cabo en 8 de los casos (36'4%) por la técnica de PCR estándar y el otro 63'6% (14 casos) por PCR de tiempo real. Un 63'3% (14 de ellos) fueron aislados por el servicio de Medicina Preventiva, un 18'2% (4) por la propia planta donde se encontraban ingresados y otro 18'2% (4) no consta que se aplicara ninguna medida de aislamiento. De estos pacientes nosocomiales, 19 de ellos se consideraron complejos, es decir, un 86'4% y 4 de ellos (18'2%) acabaron falleciendo.

Pacientes pediátricos (34):

En cuanto a los pacientes pediátricos fueron 34. 15 de ellos (44'1%) fueron mujeres y 19 (55'9%) varones. Su media de edad fue de 2'53 años, con una desviación estándar de 2'149 (mediana 2'00, RIC: 2). Ninguno de ellos estaba vacunado. 23 de ellos (60'6%) acudieron a urgencias en las primeras 72h desde la aparición de los síntomas. Exactamente el 50% de ellos vinieron en la primera mitad de la temporada y el otro 50% la segunda mitad.

Todos ellos ingresaron en la planta de pediatría y ninguno estaba fuera de área. 25 fueron gripe A (73'5%), 8 (23'5%) gripe B y uno (2'9%) de ellos tuvo tanto gripe A como B de manera simultánea. La media de días de estancia fue de 3'91 días, desviación estándar: 1'93 (mediana: 4'00, RIC: 3).

Sobre el retraso del aislamiento, el porcentaje de retraso fue de un 32'4%, frente al 64'7% correctamente aislado. La prueba diagnóstica más usada (en 27 de ellos) fue la PCR de tiempo real (79'4%), frente al test rápido de urgencias que sólo se utilizó para 4 pacientes (11'8%) y la PCR estándar que se empleó para 3 de ellos (8'8%). Sólo uno de ellos fue nosocomial y ninguno fue lo que consideramos un caso complejo es decir, ninguno estuvo en UCI, ninguno falleció y ninguno estuvo ingresado más de 10 días.

	NOSOCOMIALES (22)		PEDIÁTRICOS (34)		
	N	%	N	%	
SEXO	Varones	10	45'5	19	55'9
	Mujeres	12	54'5	15	44'1

EDAD	Media	71'45	2'53
VACUNA	NO	14	63'6
	SÍ	8	36'4
VIRUS	A	10	45'5
	B	12	54'5
	A y B	0	0
ESTANCIA	Media	23'89	3'91
	<1 semana	1	4'5
	1-2 semanas	4	18'2
	>2 semanas	17	77'3
PLANTA	MI	6	27'2
	Cardiología	4	18'2
	Neurocirugía	4	18'2
	Urología (6)	2	9'1
	Digestivo (9)	2	9'1
	Pediatría	1	4'5
	UCI	1	4'5
	OTROS	14	63'8
FUERA ÁREA	NO	21	95'5
	SÍ	1	4'5
TÉCNICA DIAGNÓSTICO	PCR estándar	8	36'4
	PCR tiempo real	14	63'6
	Test rápido		4
			11'8
SERVICIO AISLAMIENTO	M. Preventivo	14	63'6
	Planta	4	18'2
	Urgencias		2
	No consta	4	18'2
COMPLEJOS	NO	3	13'6
	SÍ	19	86'4
FALLECIDOS	NO	16	72'7
	SÍ	4	18'2
MEDIDAS AISLAMIENTO	<24H		22
	>24H		11
			64'7
			32'4

Tabla 3 – Características de los casos nosocomiales y pediátricos.

Tablas de contingencia:

Aplicación medidas aislamiento:

En cuanto al grado de aislamiento de los 326 casos comunitarios, hemos hecho una división entre la aplicación de las medidas de aislamiento en <24h, lo que consideramos como no retraso en el aislamiento, y >24h (sí retraso en el aislamiento). Este retraso en las medidas de aislamiento lo encontraríamos en un 33'5% del total de los casos.

Por un lado, observamos que no hay diferencias significativas ni con respecto al sexo ni a la edad del paciente, tampoco lo hay con respecto al servicio de ingreso, ni si lo hicieron fuera de área. Por otro lado, encontramos *p* significativas en cuanto al día de la semana, la técnica de laboratorio empleada y el diagnóstico al ingreso. En las pruebas empleadas hemos hecho distinción únicamente entre la PCR estándar y las pruebas que denominaremos “rápidas”, que serían el test rápido de urgencias y la PCR en tiempo real y que suponen el 83'1% del total. Sobre el día de la semana los hemos dividido artificialmente entre días no festivos (de lunes a jueves), donde tendríamos el 63% de los pacientes y el fin de semana (de viernes a domingo).

En cuanto a las semanas de la epidemia hemos hecho una separación entre la primera mitad de la epidemia (del 11 de diciembre de 2017 hasta el 21 de enero de 2018) y una segunda mitad que abarcaría desde el 22 de enero 2018 hasta el 11 de marzo de 2018. El porcentaje de casos para cada período sería de un 48 y un 52% respectivamente.

Aplicación medidas aislamiento:	N (%)		VALOR <i>p</i>
	<24h	>24h	
SEXO	Mujer	113 (64'2%)	63 (35'8%)
	Varón	104 (69'3%)	46 (30'7%)
EDAD	Media:	72'93	74'57
	<65 años	42 (65'6%)	22 (34'4%)
RANGO EDAD***	≥65 años	153 (66'8%)	76 (33'2%)
	<77 años	106 (70'7%)	44 (29'3%)
Edad p50***	≥77 años	89 (62'2%)	54 (37'8%)
	L-J	162 (79'4%)	42 (20'6%)
DÍA SEMANA	V-D	55 (45'1%)	67 (54'9%)
	PCR estándar	12 (24'0%)	38 (76'0%)
TÉCNICA LAB	T. rápidas	204 (74'2%)	71 (25'8%)
	NO	150 (64'9%)	81 (35'1%)
FUERA ÁREA	SI	67 (70'5%)	28 (29'5%)
	Neumo/MI	168 (66'1%)	86 (33'9%)
SERVICIO	Otro (menos UCI)	36 (61%)	26 (39'0%)
	1ª mitad	106 (66'7%)	53 (33'3%)
PERÍODO	2ª mitad	111 (66'5%)	56 (33'5%)
	Gripe	153 (76'9%)	46 (23'1%)
DIAGNÓSTICO	Otros	64 (50'4%)	63 (49'6%)

Tabla 4 – Comparación entre la aplicación de las medidas de aislamiento y distintas variables.

**p* de Chi-cuadrado

***p* de T-Student

*** sin contar los pacientes pediátricos

Puesto que encontramos diferencias significativas entre diversas variables y el grado de adecuación de las medidas de aislamiento, vamos a cruzar algunas de ellas para ver si tienen relación entre sí. Estas variables van a ser: la técnica del diagnóstico con el día de la semana y el diagnóstico de ingreso en función de la edad, el sexo y el tiempo.

Al comparar el método de diagnóstico con el día de la semana, obtenemos un valor de p significativo, al igual que al comparar el diagnóstico de ingreso con la mitad de la temporada en la que se dio el caso, aunque no encontramos diferencias significativas entre ese diagnóstico de ingreso y la edad o sexo del paciente.

	N (%)		Valor p
	Lunes - Jueves	Viernes - Domingo	
PCR estándar	25 (50%)	25 (50%)	
PCR tiempo real	161 (64'9%)	87 (35'1%)	
Test rápido Urgencias	17 (63'0%)	10 (37%)	

	N (%)		Valor p
	GRIPE	OTROS	
EDAD	MEDIA	67'95	0'150**
	<65 ***	42 (65'6%)	
	>65 ***	142 (62%)	0'597*
	<77 ***	97 (64'7%)	
	>77 ***	87 (60'8%)	0'498 *
SEXO	Varón	97 (64'7%)	
	Mujer	102 (58%)	0'215 *
TEMPORADA	1ª mitad	88 (55'3%)	
	2ª mitad	111 (66'5%)	0'040 *

Tabla 5 – Comparación entre la técnica del diagnóstico y el día de la semana

* p de Chi-cuadrado

	N (%)		Valor p
	GRIPE	OTROS	
EDAD	MEDIA	67'95	0'150**
	<65 ***	42 (65'6%)	
	>65 ***	142 (62%)	0'597*
	<77 ***	97 (64'7%)	
	>77 ***	87 (60'8%)	0'498 *
SEXO	Varón	97 (64'7%)	
	Mujer	102 (58%)	0'215 *
TEMPORADA	1ª mitad	88 (55'3%)	
	2ª mitad	111 (66'5%)	0'040 *

Tabla 6 – Comparación entre el diagnóstico al ingreso y distintas variables.

* p de Chi-cuadrado

** p de T-Student

*** sin tener en cuenta a los pacientes <10 años

Pacientes complejos:

En cuanto a los pacientes que consideramos como complejos (78 pacientes), también hemos comparado diversos factores. No encontramos diferencias significativas en función de la edad ni del tipo de virus, aunque sí que encontramos p significativas en cuanto a la vacuna, el servicio de ingreso o si ingresaron fuera de área. También encontramos significación estadística en el caso de los comunitarios y nosocomiales. Al comparar la tasa de fallecimiento de los comunitario y los nosocomiales vemos que la de éstos últimos también fue

significativamente mayor, aunque no encontramos correlación entre el fallecimiento y el tipo de virus.

Pacientes complejos:	N (%)		Valor p	
	NO	SÍ		
SEXO	VARÓN	127 (78'9%)	34 (43'6%)	0'628 *
	MUJER	145 (76'7%)	44 (56'4%)	
EDAD	MEDIA	72'98	75'18	0'282 **
Rango edad ***	<65 años	53 (77'9%)	15 (22'1%)	0'571 *
	>65 años	185 (74'6%)	63 (25'4%)	
Edad p50 ***	<77 años	128 (78%)	36 (22%)	0'242 *
	>77 años	110 (72'4%)	42 (27'6%)	
VACUNA	SÍ	123 (83'1%)	25 (16'9%)	0'003 *
	NO	115 (68'5%)	53 (31'5%)	
VACUNA >65 AÑOS	SÍ	110 (81'5%)	25 (18'5%)	0'006 *
	NO	75 (66'4%)	38 (33'6%)	
VIRUS	A	172 (81'1%)	40 (18'9%)	0'062 *
	B	98 (72'6%)	37 (27'4%)	
SERVICIO INGRESO	Neumo/MI	213 (81'6%)	48 (18'4%)	0'006 *
	OTRO	25 (62'5%)	15 (37'5%)	
FUERA ÁREA	SÍ	82 (85'4%)	14 (14'6%)	0'033 *
	NO	190 (74'8%)	64 (25'2%)	
COMUNITARIOS		269 (82%)	59 (18%)	0'000 *
NOSOCOMIALES		3 (13'6%)	19 (86'4%)	

Fallecimiento:	NO	SI	
COMUNITARIOS	312 (95'1%)	16 (4'9%)	0'005 *
NOSOCOMIALES	16 (80%)	4 (20%)	
Virus A	200 (95'2%)	10 (4'8%)	0'449 *
Virus B	126 (93'3%)	19 (5'5%)	

Tabla 7 – Comparación entre pacientes complejos y distintas variables.

* p de Chi-cuadrado

** p de T-Student

*** quedaron excluidos en esta comparación los pacientes pediátricos (<10 años)

Discusión:

Características generales de la muestra:

En este estudio se han observado 350 casos de gripe hospitalizados en el Hospital Clínico Universitario. De todos esos casos de gripe, el tipo predominante con un 60'6% fue el virus A, mientras que la tendencia a nivel global, según datos de la Organización Mundial de la Salud, en líneas generales, ha sido alrededor del 50% para cada tipo de virus durante la epidemia 2017-2018. (20) En cuanto a Europa, la dominancia ha sido del virus B, con un porcentaje bastante mayor que en temporadas anteriores, representando alrededor de un 66% del total (a fecha del 23 de marzo de 2018). (21) En concreto en España durante la actual temporada, el virus B ha sido el predominante en prácticamente toda la epidemia hasta la semana 7 de enero, donde descendió el porcentaje a favor del virus A. De esta manera, en estos momentos el virus B ha descendido sensiblemente, pero sigue siendo el responsable del 58% de los casos. (22) En nuestro caso, en cambio, el virus A ha sido manifiestamente predominante durante todas las semanas, a excepción de la primera semana de la epidemia donde no se registró ningún caso por virus A y 7 por virus B.

En cuanto a las características de los pacientes, la distribución por sexos es prácticamente del 50% para cada uno de ellos, y el grupo de edad que sufrió la mayoría de estos ingresos (70'9%) fue el formado por los mayores de 65 años, seguido por los adultos menores de 65 años y los niños, algo en consonancia con la tendencia española, donde la distribución por grupos de edad es prácticamente la misma. En cuanto al grupo de edad donde estaba recomendada la vacunación (mayores 65 años) el porcentaje de vacunados era de un 54'4%, prácticamente el mismo porcentaje que en el total de España (51%). (22) Los pacientes institucionalizados representaron un 21%, lo que representa un dato importante, puesto que en este tipo de instituciones también interesa saber si hay mayor capacidad de diseminación de los casos de gripe. Hasta la fecha del fin del estudio, y según el informe semanal de vigilancia de la gripe en España correspondiente a la semana 11 de 2018 (informe del 12 de marzo de 2018) hubo 18 brotes epidémicos en geriátricos e instituciones de la tercera edad de los 22 brotes analizados. (22) Además, resulta curioso que en el caso de los pacientes institucionalizados la tasa de vacunación es de un 49'1%, un porcentaje ligeramente inferior al del total, un dato a todas luces alarmante en cuanto a la prevención y prevención de la gripe en este tipo de instituciones.

Características del diagnóstico y el ingreso:

Sobre los datos recogidos del ingreso de esos 350 pacientes, la prueba diagnóstica más utilizada, con mucha diferencia (75'1%), fue la PCR en tiempo real, pese a que no estuvo disponible desde el principio de la epidemia. Esto es importante de cara a futuras temporadas, porque como veremos más adelante esto también tendrá que ver con el diagnóstico precoz y, por lo tanto, con el grado de efectividad de las medidas preventivas y de aislamiento.

La tasa de mortalidad fue de un 5'7% de los ingresados. Este dato no se puede comparar con los datos oficiales ya que en el sistema de vigilancia de gripe en España se habla de los "excesos de mortalidad por todas las causas". Así pues, según la comparación de las tasas semanales de gripe, se observa que la mortalidad está dentro de lo esperado, puesto que se identifica un exceso de mortalidad desde la semana 52/2017 hasta la semana 08/2018, con un pico máximo en la semana 01/2018. Este exceso se concentra fundamentalmente en los mayores de 64 años, coincidiendo tanto con la fase de ascenso de la epidemia de gripe como con la ola de frío. Para los cálculos de estas tasas se emplea el Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MoMo). (23)

La tasa de estancia en UCI en los casos de gripe ingresados a nivel de España para la semana del 21 de marzo fue de un 22% (22), pero esta tasa sólo se describe en los casos graves que se vigilan por parte de Salud Pública. Por lo cual, aunque se trate de un porcentaje sensiblemente mayor que el 7'1% que encontramos en nuestro hospital, no es una diferencia significativa.

La tasa de reingreso de estos pacientes en menos de 30 días fue de un 5'8% a fecha del cierre del estudio. Todo ello supuso un porcentaje de pacientes complejos de un 22'3%, que es prácticamente igual al porcentaje que se obtuvo en España el año pasado (22%) de casos graves hospitalizados con gripe confirmada.

Casos esporádicos:

Encontramos dos casos esporádicos de gripe en lo que llamaríamos el período interestacional. El primero de ellos fue un virus influenza A diagnosticado en el mes de septiembre de 2017, en un varón de 63 años, que tuvo una estancia total de 60 días. El segundo de ellos fue un caso de virus B en otro varón de 2 años de edad, que acudió a Urgencias el 20 de noviembre de 2017 y estuvo ingresado 4 días. En ambos casos el diagnóstico se hizo mediante la PCR estándar y hubo un retraso en el aislamiento. Este retraso se puede achacar a que los médicos no estaban preparados para diagnosticar una gripe, puesto que al estar fuera de la época epidémica es un diagnóstico que no se suele tener en cuenta.

Casos comunitarios:

De los 326 casos comunitarios, vemos que el porcentaje de los pacientes que acudieron al servicio de Urgencias aumentaba a la vez que el tiempo desde el inicio de los síntomas, de manera que prácticamente la mitad de los pacientes vinieron cuando llevaban más de 3 días con síntomas. No obstante, sorprende el porcentaje que acudió con los primeros síntomas, en menos de 24h, que suponen un 16'6% de los ingresos. Respecto al día de la semana que acudieron, todos los días tienen porcentajes parecidos, aunque ligeramente mayores los días centrales de la semana, es decir: martes, miércoles y jueves.

El diagnóstico más frecuente al ingreso fue el de “gripe”, seguido del de “infección respiratoria”, lo cual es importante a la hora de la aplicación del tratamiento y el manejo de estos pacientes. En cuanto al servicio de ingreso nos interesa saber que alrededor de tres cuartos de estos pacientes (el 76'7%) fue ingresado en los servicios de Medicina Interna, Infecciosas y Neumología, que según el plan de contingencia de la gripe del Hospital para esta temporada serían los servicios donde tendrían que ingresar preferentemente. Si, además contamos los pacientes que ingresaron en UCI y los que lo hicieron en la planta de Pediatría, nos queda que el porcentaje de pacientes que ingresó en otros servicios fue de un 8'8%, lo que nos indica un correcto cumplimiento del protocolo. También es importante el porcentaje de pacientes ingresados fuera de área, un 29'1%, lo que indicaría una saturación importante del hospital, por lo que los pacientes tuvieron que ser reubicados en otras plantas a las que no correspondían.

Otro dato que queríamos resaltar era el grado de adecuación de las medidas de aislamiento, que era algo que teníamos mucho interés en medir. De esta manera, vemos que en la mayoría de casos (66'6%) el aislamiento fue correcto, en menos de 24h. Sólo un 12% tardó en ser aislado más de 72h. Quisimos ver la posible relación entre diversos factores a la hora de la aplicación precoz de las medidas de aislamiento, por lo que comparamos distintas variables con el grado de adecuación de estas medidas, tal y como veremos más adelante.

La estancia media fue de 1 semana (7'34 días), aunque el 62'6% de los pacientes permaneció menos tiempo. En cuanto al servicio que aplicó estas medidas de aislamiento fue en su mayoría el servicio de Medicina Preventiva. En este hospital este servicio se dedicaba durante

los días laborables a escribir una pequeña reseña sobre el aislamiento (indicaciones sobre el tipo de aislamiento, medidas generales, etc) en el programa GAZELA CARE empleado por el servicio de enfermería en todos los casos de gripe confirmados (para ello empleaba los datos facilitados por el laboratorio).

Casos nosocomiales:

En esta temporada, y a fecha de la finalización del estudio (11 de marzo de 2017) había 22 casos nosocomiales registrados en nuestro hospital, una cifra bastante mayor que la del año anterior, donde se registraron 2 casos. Además, destaca una tasa sensiblemente más alta en los servicios de Cardiología y Neurocirugía (4 pacientes por planta). Estas plantas tienen un perfil de paciente más joven, con estancias largas, y que suelen ser independientes y físicamente encontrarse en buen estado para la deambulación. Esto puede repercutir en que, por un lado, los pacientes paseen más por las plantas del hospital, donde pueden infectarse de gripe de otros pacientes o de las visitas de éstos, y a su vez al estar tanto tiempo ingresados y ser personas jóvenes tiendan a recibir un mayor volumen de visitas, lo que aumenta el riesgo de que alguna de estas visitas haga de portador del virus de la gripe.

Hay que destacar, para la prevención de estos casos, por un lado, la vacunación del personal sanitario, que puede infectarse de otro paciente y llevarlo de una habitación a otra y, por otro lado, la importancia de la educación del paciente y de sus familiares: intentar estar el menor tiempo posible, no aprovechar la visita para ver a distintos pacientes en distintas plantas, lavarse bien las manos, evitar las visitas a otros pacientes por parte de los cuidadores de pacientes con diagnóstico confirmado de gripe, etc.

Pacientes pediátricos:

En cuanto a los 34 casos en pacientes pediátricos menores de 10 años, la división por sexos también fue igualitaria, y su media de edad fue de 2 años y medio (2'53). Ninguno de ellos estaba vacunado (recordemos que los niños sólo tienen recomendada la vacuna en el caso de que padezcan alguna enfermedad respiratoria grave o en el caso de que sean pacientes inmunocomprometidos). En este caso sorprende aún más la mayoría aplastante del virus A frente al B, encontrándose el virus A en un 73'5% de los casos. La estancia media de los niños fue mucho inferior a la de la población general, siendo ligeramente inferior a 4 días. Todos los niños menores de 1 estuvieron menos de 7 días, y ninguno de ellos permaneció más de 2 semanas hospitalizado. Un dato importante es que el 100% de ellos ingresó en su planta, ninguno estuvo fuera de área y ninguno se complicó ni tampoco falleció. El servicio que llevó a cabo el aislamiento fue en un 88'2% el servicio de Medicina Preventiva, una cifra mayor que en el caso de los casos generales, aunque las medidas de aislamiento se aplicaron correctamente en un 64'7%, es decir, en un porcentaje prácticamente igual que el del total de pacientes.

Relación entre el grado adecuación medidas aislamiento y otras variables:

En cuanto a las diferencias entre el grado de adecuación de las medidas de aislamiento, encontramos que no hay diferencias significativas frente al sexo o la edad de los pacientes. Esto era un punto importante en nuestro trabajo, ya que hay diversos estudios que apuntan hacia diferencias significativas entre el trato médico en mujeres y hombres y en personas mayores. (24) Por un lado, en diversas enfermedades, especialmente las cardíacas, las mujeres expresan un curso atípico de la enfermedad, y esos síntomas son más larvados o se confunden con otras patologías, lo que desemboca en un retraso en los diagnósticos o el uso de algunos diagnósticos erróneos de manera más común que en los varones. (25, 26)

Si hablamos de la edad, los pacientes con más edad tienen mayores dificultades para expresar sus síntomas, debido muchas veces a la limitación del lenguaje y de sus capacidades cognitivas

como resultado de una demencia más o menos avanzada, lo que hace que la anamnesis sea muchas veces incompleta y poco concluyente. Así mismo, en las personas mayores los síntomas son menos floridos y muchas veces más inespecíficos que en las personas más jóvenes, lo que dificulta y retrasa su diagnóstico. Además, estos pacientes suelen tener muchas comorbilidades y tratamientos, lo que dificulta tanto su diagnóstico como su manejo posterior. (27, 28, 29)

No obstante, y a la luz de los resultados, no encontramos diferencias significativas entre el grado de adecuación en función ni del sexo ni de la edad de los pacientes. En cuanto a la edad no sólo aplicamos la T de Student para comparar la media de edad de los pacientes, sino que también hicimos una comparación por medio de Chi-cuadrado de los adultos según el rango de edad, comparando los menores de 65 años y los mayores de 65. No obstante, puesto que los mayores de 65 años abarcaba un abanico de edades importante, decidimos dividir los adultos en función del percentil 50, que corresponde a los 77 años, lo cual nos pareció que se ajustaba más a una diferenciación entre los pacientes que tienen demencia y problemas cognitivos (mayores de 77 años) de los que no (menores de 77). Pese a todo, en ninguno de estos casos la p fue menor de 0'05, por lo que podemos afirmar que no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto al día de la semana y el retraso o no en las medidas de prevención, sí que encontramos una diferencia significativa. Para hacer esta comparación hicimos una separación entre días festivos y no festivos, haciendo una división simplificada entre días laborables, de lunes a jueves y días festivos, de viernes a domingo. De esta manera, hemos considerado el viernes como parte del fin de semana. Para poder explicar esta diferencia significativa, podríamos encontrar diversas causas: por un lado, tenemos el “efecto fin de semana” (weekend effect, en inglés) (30, 31, 32) que consiste en un retraso de la actuación y peor pronóstico para los pacientes cuando estos ingresan en fin de semana, debida a diversos factores: uno de ellos podría ser el equipo de guardia que se ocupa de la planta durante el fin de semana; este equipo, compuesto por menos personal, tiene que abarcar la planta entera y esto puede ir en detrimento de la aplicación de ciertas medidas puesto que no son tan “urgentes” clínicamente hablando y, por lo tanto, se quedan en un “limbo” hasta que el equipo habitual se reincorpora el lunes. Por otro lado, el servicio que más medidas de aislamiento aplicó fue el servicio de Medicina Preventiva, que, como ya hemos señalado anteriormente, realizaba sus reseñas sobre el aislamiento en los días laborables, lo que podría ocasionar, también en este caso, un retraso en la aplicación de las medidas preventivas durante los fines de semana.

Sobre las medidas de diagnóstico, al aplicar las tablas de contingencia estadística encontramos que también tenían relación con la aplicación de estas medidas. Es lógico pensar que la PCR estándar, que tarda unos 2 días en dar el resultado, suele conllevar un retraso en el aislamiento. No obstante, esto nos indica una deficiencia del sistema: pese a la sospecha de gripe, el aislamiento no se llevaba a cabo hasta tener un diagnóstico positivo de esta, por lo que para cuando el diagnóstico estaba confirmado ya prácticamente no sería necesario ese aislamiento. Como vemos en la tabla 5, hemos agrupado tanto el test rápido de urgencias como la PCR en tiempo real como “técnicas rápidas”, puesto que muchas veces a pesar del test rápido de urgencias se buscaba la confirmación en la PCR tiempo real. Así pues, se han comparado las medidas de aislamiento entre el diagnóstico con la PCR estándar y las técnicas rápidas, demostrando que hay una relación estadísticamente significativa entre ellas. Por todo esto podemos afirmar que el uso de la PCR en tiempo real y el test rápido de urgencias favorece una aplicación precoz del aislamiento.

También hemos comparado si el servicio donde ingresaban o si lo hacían fuera o no de planta era significativo. De esta manera hemos visto que ninguno de estos parámetros tiene que ver en la correcta aplicación del aislamiento. Para su comparación hemos agrupado los servicios en dos grupos: el servicio de Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas y Neumología, que acogieron entre los tres a un 77'9% del total de ingresos (según el protocolo eran los servicios donde preferentemente tenían que ser ingresados los pacientes con diagnóstico de gripe) y el otro 18'1% de los pacientes que lo hizo en otros servicios. Así pues, pese a que esos "otros" servicios no estarían teóricamente tan preparados para acoger los casos de gripe esto no repercutió en una diferencia significativa en la aplicación precoz de las medidas. En este caso hemos desestimado en la comparación al servicio de UCI, ya que aunque estaría en el apartado de otros servicios creemos que se trata de una planta preparada para el correcto aislamiento y tratamiento de este tipo de pacientes. Otro dato que nos preocupaba mucho, el de si los pacientes que ingresaban fuera de área o lo hacían en su servicio recibían un aislamiento más tardío, ha demostrado no ser determinante a la hora de un correcto aislamiento. Pese a que según diversos estudios los pacientes ingresados fuera del área que les correspondería podrían tener un peor pronóstico que los que sí que lo hacen en su servicio. (33, 34)

Para el estudio de la epidemia, puesto que a fecha de finalización del estudio no teníamos todos los datos de la temporada completos y sólo trabajamos con 350 casos, lo que hicimos fue dividir estas semanas en dos grupos, designándolos como primera y segunda mitad, tal y como hemos comentado anteriormente. Es de suponer que en esta primera mitad, el hospital está menos "preparado" para recibir esos casos de gripe. Las primeras semanas porque no hay diagnóstico de sospecha, y el funcionamiento del protocolo muchas veces no se ha dado a conocer debidamente entre los diferentes servicios y médicos y no hay información completa ni sobre la actuación en caso de gripe o sospecha de la misma, ni de las pruebas diagnósticas a disposición del sanitario. Esto nos podría hacer presuponer que habrá una diferencia significativa entre la primera y la segunda mitad de la epidemia, pero al aplicar las pruebas estadísticas el valor de p es mayor de 0'05, lo que nos permite descartar que la primera fase de la epidemia implique una disminución del grado de adecuación del aislamiento.

En cuanto al diagnóstico al ingreso, es natural pensar que un diagnóstico de gripe implica *per se* un aislamiento adecuado. Efectivamente, sí que encontramos una diferencia significativa entre la aplicación precoz de las medidas de aislamiento en cuanto al diagnóstico de gripe u otros diagnósticos. Es decir, los pacientes con diagnóstico de gripe fueron significativamente mejor aislados que los que ingresaron con otro diagnóstico. Esto subraya la importancia de hacer un buen diagnóstico y no sólo eso, también el saber trasladarlo correctamente a la historia, ya que tiene influencia en las medidas que se le aplicarán al paciente. A la luz de los datos podemos decir que un diagnóstico al ingreso de gripe va en favor de una correcta aplicación de las medidas de aislamiento.

Puesto que encontramos una diferencia significativa entre el día de la semana y el grado de adecuación de las medidas preventivas, al igual que en el caso de la técnica empleada, quisimos cruzar ambas variables para comprobar si había alguna relación entre ellas. Efectivamente, encontramos una diferencia significativa entre la técnica empleada y el día de la semana. Para poder explicar este fenómeno encontramos varias posibles respuestas. En un primer momento, la PCR en tiempo real sólo estaba disponible hasta las 20h de lunes a viernes, lo que impedía su uso durante los fines de semana. El test rápido de urgencias sólo estuvo disponible un tiempo, y fue poco utilizado por su escaso valor predictivo negativo, de manera que muchas veces aunque éste diese negativo luego se tendía al empleo de otra técnica diagnóstica si la sospecha de diagnóstico de gripe era muy fuerte.

Esto, unido a las limitaciones anteriormente citadas del equipo de guardia y el trabajo del servicio de Medicina Preventiva a la hora del aislamiento de los pacientes, es lo que podría haber desembocado en esa diferencia significativa entre los fines de semana y el resto de días a la hora de la aplicación precoz de las medidas de aislamiento.

Así mismo, también quisimos saber si había habido diferencias entre la técnica diagnóstica empleada a lo largo de la epidemia. De esta manera, al cruzar los datos, obtuvimos un porcentaje significativamente mayor de empleo de las técnicas rápidas en la segunda mitad de la epidemia que en la primera. Esto se puede deber a varios factores: por un lado, la PCR en tiempo real no estuvo disponible desde el principio de la temporada, sino que llegó un poco más tarde, a lo que se le añadiría un desfase entre el momento en el que estuvo disponible y cuando los sanitarios estuvieron correctamente informados y por lo tanto empezaron a utilizarla como técnica diagnóstica en su rutina clínica. Por otro lado, siempre hay un período donde, hasta que la epidemia no está extendida, la sospecha de gripe siempre es menor por su baja incidencia. Es decir, hasta que la epidemia adquiere gran intensidad y los médicos están en “alerta”, la sospecha para este diagnóstico puede ser menor, por lo que no sería su primera opción y tenderían a usar técnicas más rutinarias y lentas mientras buscan otros diagnósticos que justifiquen la clínica.

Por último, quisimos también comprobar cómo afectaba al diagnóstico inicial del paciente factores como su edad, el sexo o la época en la que acudieron a Urgencias, ya que, tal y como hemos mencionado anteriormente, encontramos que el diagnóstico de gripe tiene un grado de aislamiento sensiblemente más precoz que otros diagnósticos. Como ya hemos indicado antes, el sexo y la edad son factores que pueden llevar a un mayor retraso en el diagnóstico y también a que ciertos diagnósticos pasen más desapercibidos. (25, 26, 27) A pesar de ello, no encontramos diferencias significativas entre sexos ni entre la media de edad, por lo que descartamos que en nuestro caso estos dos factores hayan tenido que ver. También quisimos comprobar cómo afectaba la época de la epidemia en cuanto al diagnóstico, por la misma razón que ya hemos mencionado antes, que cuanto más intensa es la epidemia más fácil será que el diagnóstico de sospecha sea el de gripe. Efectivamente, encontramos diferencias significativas en cuanto a la primera y segunda mitad, siendo más frecuente el diagnóstico de gripe durante la segunda parte de la epidemia que durante el comienzo de ésta.

Relación entre el grado de complejidad y otras variables:

Por otro lado, también hemos querido indagar sobre cómo afectan distintas variables al grado de complejidad de estos pacientes. En nuestro caso la definición, tal y como ya hemos explicado anteriormente, ha sido simplificada con respecto a la recogida en el Protocolo de Vigilancia de la gripe en España (19), de manera que hemos considerado como paciente complejo a aquél que cumplió alguno de los siguientes requisitos:

- ingreso de más de 10 días
- estancia en UCI independientemente de los días de estancia
- fallecimiento.

A la hora de buscar relaciones entre distintas variables y estos pacientes considerados como complejos, sacamos diversas conclusiones: por un lado, tenemos que ni la edad ni el sexo afectaban a ese grado de complejidad. Este dato es especialmente importante con respecto a la edad. (35) Ni al comparar las medias de edad ni al comparar los grupos de edad adulta tanto en función de menores/mayores de 65 años ni mayores/menores de 77 hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, una edad más avanzada siempre se correlaciona con mayores comorbilidades y, por lo tanto, un peor pronóstico, así pues, ¿cómo es esto posible? Una explicación que podemos encontrar es que este estudio se ha realizado

con los casos de gripe que fueron hospitalizados, es decir, que ya de por sí eran complicados. Así pues, aunque haya pacientes jóvenes estos parecen tener el mismo pronóstico puesto que, pese a que no estén reflejadas en este estudio, probablemente sean casos con diversas comorbilidades o factores de riesgo asociados, independientemente de su edad.

Se calcula que la tasa de vacunación en los grupos recomendados es del 47%, un dato ligeramente menor que el alcanzado en otras campañas (en torno al 55%) y la tasa total de vacunación es inferior al 40%. (36) En cuanto a la efectividad de la vacuna de esta temporada 2017/2018, sería del 25 al 52% frente a cualquier virus influenza, del 55 al 68% contra el tipo A(H1N1), en torno al 7% contra el virus A(H3N2) y del 36 al 54% frente al virus influenza B, según las primeras estimaciones realizadas en Canadá, Finlandia, Alemania, España, Estocolmo y EEUU. (37)

A parte de la eficacia de la vacuna a la hora de prevenir la enfermedad, también está descrito que puede ayudar a que la enfermedad sea menos virulenta y por lo tanto dé cuadros más leves. (38, 39) Así pues, quisimos comprobar si la vacuna tenía algún efecto en la complicación o no de estos pacientes. Efectivamente, en este caso encontramos una $p<0'05$, lo que nos lleva a poder afirmar que sí que tiene que ver en el grado de complejidad de los pacientes. En nuestro caso comparamos tanto la vacuna con respecto a la población total y la vacuna únicamente en la población recomendada (adultos mayores de 65 años). En ambos casos la p fue significativa. Esto es importante, ya que la capacidad de detectar moléculas extrañas se va perdiendo con la edad, lo que conlleva que la elaboración de anticuerpos es más lenta y menos efectiva, por lo que el efecto protector de vacunas a veces no se produce. Es por esto que los resultados de las campañas de vacunación en la tercera edad no suelen ser los esperados, pero a la luz de los resultados sí que tiene que ver en la gravedad de la infección, independientemente de si es eficaz para prevenirla.

También quisimos saber si había diferencias entre la virulencia de un virus u otro. En nuestro caso, y a la luz de los resultados, no encontramos diferencias en el grado de severidad en función del virus A o B. Tal y como ya describen estudios anteriores no se encuentran diferencias entre el grado de complejidad de los pacientes. (40) Así mismo, también hemos querido comprobar si había diferencias entre la incidencia de fallecimientos para cada uno de los virus, ya que este dato aislado también se encontraba en otros estudios (41) pero tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Sin embargo, donde sí que encontramos diferencias significativas fue en el servicio de ingreso y si éstos lo hacían fuera de área. En ambos casos encontramos $p<0'05$. En el primer caso, en el caso del servicio de ingreso, encontramos que la complejidad es mayor en los pacientes que ingresaron en los servicios de Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas y Neumología que en los que lo hicieron en otros servicios. Este dato se puede explicar porque, normalmente, los pacientes que ingresan en estas plantas (especialmente los de Medicina Interna), son pacientes de mayor edad con más comorbilidades. Es decir, pacientes más frágiles y que, por lo tanto, tienen más riesgo de tener estancias prolongadas y de fallecer durante su ingreso.

Otro dato es que la tasa de complicación es menor en los pacientes que ingresaron fuera de su servicio. Una posible explicación para este fenómeno es que, paradójicamente, los pacientes que se encuentran fuera de su servicio y por lo tanto el servicio de enfermería no está acostumbrado a manejar ese tipo de enfermedades, repercute en una mayor atención al paciente o una mayor rigurosidad a la hora de cumplir las normas de aislamiento, las pautas del medicamento, etc. Así pues, pese a que la tendencia es a creer que los pacientes fuera de área tienen peor pronóstico (33, 34), este nuevo dato nos apuntaría hacia justamente lo

contrario. No obstante, la muestra es pequeña y probablemente se necesitarían estudios con más pacientes y distintas enfermedades para poder hacer afirmaciones en firme sobre ello.

Así mismo encontramos diferencias significativas entre los pacientes complejos en el caso de gripe comunitaria y gripe nosocomial. Encontramos una tasa significativamente mayor en los casos nosocomiales de pacientes denominados como “complejos”. No obstante, en este caso hemos estudiado por separado la tasa de fallecimiento, porque la mayoría de los casos nosocomiales, por definición, fueron pacientes que pasaron mucho tiempo en el hospital y así fue como se infectaron. El requisito de haber pasado más de 10 días ingresados lo cumplían todos excepto uno de ellos, que fue un caso de virus B en un niño varón de 8 años que sólo permaneció ingresado 6 días. Al comparar únicamente el fallecimiento, vemos que vuelve a repetirse este dato, es decir, es significativamente mayor la tasa de fallecimiento en los pacientes con casos de gripe nosocomial que en los que no. Esto puede deberse, en gran medida, a que los pacientes que pasaron suficiente tiempo en el hospital como para infectarse de gripe, pasar el período de incubación y mostrar los primeros síntomas para que pudieran ser diagnosticados, fueron pacientes con patologías complejas o graves que ya de por sí implicaban una estancia prolongada en el hospital. Es decir, se trataría de pacientes potencialmente más vulnerables y que, al añadir la infección por el virus influenza, probablemente agravarían y empeorarían su pronóstico.

Limitaciones del estudio:

En cuanto a las limitaciones del estudio, tenemos que mencionar que se trata de una muestra tomada entre el 20 de noviembre de 2017 y el 11 de marzo de 2018. Esto quiere decir que a fecha de finalización del estudio aún no había concluido la epidemia de gripe, por lo que no se disponen de los datos totales de la epidemia. Tampoco se puede hablar de que sean los casos totales en esa etapa, puesto que el estudio se realizó con los pacientes que ya habían sido dados de alta, por lo que puede que hubiese casos diagnosticados antes del 11 de marzo que no hayan sido recogidos porque seguían ingresados para esa fecha, al igual que siempre existe el riesgo de que algún caso se haya extraviado por motivos ajenos a los investigadores. De la misma manera, no se han podido evaluar correctamente los reingresos en menos de 30 días, puesto que la fecha de cierre del estudio se hizo ese día y no se han comprobado los 30 días naturales posteriores. Además, encontramos dificultades a la hora de recabar ciertos datos (por ejemplo, si los pacientes estaban o no institucionalizados), bien porque las historias no estaban completas o bien porque en los datos demográficos del paciente no aparecían.

De la misma manera, también hemos tenido que simplificar ciertos datos para su manejo estadístico. Esto ha ocurrido tanto con los días de la semana, donde hemos hecho una separación grosera entre fines de semana (de viernes a domingo) y días entre semana (de lunes a jueves), sin tener en cuenta ni los días festivos propios de la localidad ni festividades nacionales como los días de Navidad, Año Nuevo, etc. De la misma manera, a la hora de separar las semanas de la epidemia tampoco hemos podido hacer una separación correcta entre la primera y segunda mitad de la epidemia, puesto que ésta a la fecha de la finalización del estudio aún no se había dado por concluida. Por este motivo hicimos un corte entre las primeras seis semanas y las siguientes siete semanas, dividiéndolo en primera y segunda mitad, aunque más tarde, cuando la epidemia dé por concluida esta separación quedará obsoleta. No obstante, como sólo necesitábamos esta división a la hora de hablar sobre el diagnóstico, las técnicas empleadas, etc; nos parece igualmente válida, ya que sirve para hacerse una idea entre lo que ocurre durante las primeras semanas de la epidemia y las semanas donde el virus de la gripe tiene una intensidad elevada y, por lo tanto, el hospital se encuentra en alerta y al máximo de su capacidad de reacción.

También queremos subrayar la división anteriormente comentada entre los grupos de edad. En un principio distinguimos tres grupos (niños, adultos menores de 65 años y adultos mayores de 65), pero a la hora de comprobar si había diferencias en cuanto a la edad, nos dimos cuenta de que el rango de edad de adultos mayores de 65 años podía ser muy heterogéneo, abarcando tanto personas mayores con una vida totalmente activa como a ancianos seniles con un deterioro importante de sus capacidades tanto físicas como cognitivas. Es por esto que decidimos hacer una segunda separación, empleando para ello el percentil 50 de la edad de los adultos, que nos daba 77 años. Así pues, pensamos que, aunque una edad más avanzada no es sinónimo de un empeoramiento del estado general, probablemente esta nueva división se ajustaba más a la realidad que queríamos estudiar.

Por otro lado, tenemos que hablar de las dificultades que hemos encontrado en cuanto al registro del aislamiento. Para empezar, una clara limitación del estudio de este parámetro, ya que las medidas de aislamiento no se reflejaban correctamente en todas las historias clínicas. Es de suponer que en muchos casos los pacientes ingresaban con aislamiento, ya que sí que contaban con el diagnóstico de gripe, pero ni el médico de Urgencias en su evolutivo, ni el equipo de enfermería en el programa GACELA al llegar a planta, dejaban constancia de la aplicación de estas medidas. De esta manera, muchas veces, el primer reflejo del aislamiento en la historia clínica electrónica se producía cuando el equipo de Medicina Preventiva lo apuntaba en este programa, lo que se llevaba a cabo todas las mañanas laborables a primera hora tras conocer los resultados positivos del laboratorio. Así pues, esto puede haber producido un sesgo al hablar del retraso en la aplicación de las medidas de aislamiento los fines de semana. Esto es un punto importante a tener en cuenta de cara a futuras campañas: es importante aplicar el aislamiento pero también reflejarlo en la historia, tanto a nivel médico-legal como para el trabajo del equipo de preventiva. Así pues, en muchos casos pensamos que el diagnóstico de gripe *per sé* conllevaba un correcto aislamiento, pero no era hasta que Medicina Preventiva dejaba su “pista” en el programa GACELA cuando quedaba constancia de éste.

Propuestas de mejora:

Aunque ya hemos ido nombrando ciertas propuestas de mejora para años venideros, a continuación vamos a recopilar las más importantes a nuestro parecer:

Primero, la importancia del diagnóstico adecuado y la aplicación del aislamiento tanto en el momento en el que se sospeche una gripe como en el momento de la confirmación de ésta, y con su consecuente reflejo de la aplicación del mismo en la historia clínica. Esto es un punto a subrayar tanto para los médicos del Área de Urgencias como para el servicio de enfermería de las plantas. Sería importante también plantearse, en el caso de sospecha de una gripe, el uso de mascarillas obligatorias tanto para pacientes como para sus acompañantes, y evitar así que las salas de espera actúen como “caldos de cultivo”.

Segundo, la importancia de la disponibilidad de ciertas pruebas diagnósticas que permitan hacer un diagnóstico de certeza de manera rápida, sobre todo en este tipo de enfermedades donde es necesario para su correcto manejo en cuanto a la gestión de camas e ingresos. Sería adecuado facilitar la prueba de PCR en tiempo real, que hemos visto que es la más usada y la que mejor permite el aislamiento precoz, tanto en un horario amplio como en los días festivos. Para ello tal vez sería necesario la contratación de personal específico para ello durante la época de la epidemia.

Tercero, asegurarse de que la información sobre los recursos y pautas de actuación llega correctamente a todo el personal del hospital, pero especialmente a los médicos que se

encargan de este tipo de casos, como los del Servicio de Urgencias. Es importante que sepan en qué consisten las pruebas diagnósticas a su disposición, cómo pedirlas, los requisitos para que éstas sean válidas y el protocolo que hay que seguir para solicitarlas.

Cuarto, en cuanto a los casos nosocomiales es importante tanto la vacunación del personal sanitario, que puede hacer de portador del virus de un paciente a otro (es importante recomendar su vacunación tanto por su propia seguridad como la del paciente) como la labor docente con los pacientes y sus acompañantes. Están a disposición de todo el personal plantillas ya redactadas con las recomendaciones básicas de las pautas a seguir en el caso de los acompañantes de un enfermo de gripe, pero muchas veces por desconocimiento de las mismas o dificultades para su acceso no son entregadas. También aquellos servicios donde se han encontrado mayor incidencia de casos nosocomiales (cardiología y neurocirugía), hacer hincapié en este tipo de medidas tanto a los acompañantes como a los propios pacientes, que al ser independientes y tener estancias largas tienden a deambular más por todo el hospital.

Quinto, elaborar campañas específicas de vacunación en las residencias de ancianos. Como ya hemos visto, sólo el 50% de los ancianos institucionalizados estaban vacunados, cuando este tipo de instituciones tienen un serio peligro tanto por la cantidad de gente que se encuentra en ellas como por la vulnerabilidad de estas. Además, tal y como hemos visto, la vacuna no sólo ayuda a prevenir la gripe, sino también a hacer que su curso sea más leve.

Conclusiones:

Pese a que ya se han mencionado las conclusiones que hemos sacado de este estudio, queremos recapitular brevemente las más destacables:

1. La tasa de aplicación de medidas de aislamiento de manera precoz supuso un 66'6% del total de ingresos, aunque sigue siendo una cifra susceptible de mejora.
2. El 63'5% de las medidas de aislamiento fueron aplicadas por el Servicio de Medicina Preventiva.
3. La PCR en tiempo real, utilizada en un 75'1% de los diagnósticos, se asocia a mayores cifras de adecuación de éstas medidas de aislamiento.
4. El día de la semana también afecta al grado de aislamiento, de manera que encontramos tasas inferiores de aislamiento precoz de viernes a domingo.
5. La edad y el sexo del paciente no afectan al grado de adecuación de las medidas de aislamiento.
6. El que el paciente sea ingresado fuera de área no conlleva un retraso en la aplicación de las medidas de aislamiento.
7. El diagnóstico de la gripe en el momento del ingreso fue más frecuente durante la segunda mitad de la epidemia.
8. La vacuna provee de un mejor pronóstico y favorece un curso más leve de la gripe.
9. No se asocian mayores tasas de complejidad ni fallecimiento en función de la edad ni del tipo de virus.
10. Los 22 casos nosocomiales implican la puesta en marcha de diferentes medidas para reducir la cifra tanto por su cantidad como por la complejidad que entrañan.

Bibliografía:

1. Collier LH, Oxford J, Pipkin J. Virología humana: Texto para estudiantes de medicina, odontología y microbiología. 3^a ed. México D. F.; Madrid etc.: McGraw-Hill Interamericana; 2008:303.
2. Levinson W, Ausina Ruiz V. Microbiología e inmunología médicas. 8^a ed. Madrid etc.: McGraw-Hill Interamericana; 2006:662.
3. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO. [20 Oct 2017; citado Feb 2018]. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018- 2019 northern hemisphere influenza season. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201802_recommendation.pdf?ua=1
4. Flannery B, Chung JR, Belongia EA, et al. Interim Estimates of 2017–18 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness — United States, February 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018(67): 180–185. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6706a2>
5. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO. [26 Feb 2017; citado 28 Mar 2018]; Questions and Answers: Vaccine effectiveness estimates for seasonal influenza vaccines ; [aprox 4 pantallas]. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201502_qanda_vaccineeffectiveness.pdf?ua=1#page=1&zoom=auto,-134,848
6. Alves Galvão, Márcia G, - Rocha Crispino Santos, Marilene Augusta, - Alves da Cunha, Antonio JL. - Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly. - Cochrane Database of Systematic Reviews. (- 11). - <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002745.pub4>. doi: 10.1002/14651858.CD002745.pub4.
7. Burch J, Corbett M, Stock C, et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2009(9): 537–45.
8. Smith LE, D'Antoni D, Jain V, Pearce JM, Weinman J, Rubin GJ. A systematic review of factors affecting intended and actual adherence with antiviral medication as treatment or prophylaxis in seasonal and pandemic flu. Influenza and Other Respiratory Viruses. 2016;10(6):462.
9. World Health Organization (WHO) [Internet]. Geneva: WHO. [10 Jun 2010; citado Feb 2018] The international response to the influenza pandemic: WHO responds to the critics. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20100610/en/
10. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Solna (Sweden). [1 Jun 2017; citado Feb 2018] Summary of the influenza 2016-2017 season in Europe. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-influenza-2016-2017-season-europe>
11. Instituto de Salud Carlos III [Internet]. Madrid: Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. [citado Feb 2018]. Temporada 2016- 2017 (Desde la semana 40/2016 hasta la semana 20/2017). Disponible en:

<http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/gripe.shtml>

12. World Health Organization (WHO) [Internet]. Geneva: WHO. [26 Oct 2017; citada Feb 2018]. Human infection with avian influenza A(H7N9) virus – China. Disponible en: <http://www.who.int/csr/don/26-october-2017-ah7n9-china/en/>

13. World Health Organization (WHO) [Internet]. Geneva: WHO. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2018; 2018 March 10 [cited Feb 2018]. Available from: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/2018_03_02_tableH5N1.pdf?ua=1

14. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe [Internet]. Flu News Europe. [16 March 2018; citado Mar 2018]. Joint ECDC–WHO weekly influenza update, week 10/2018. Disponible en: <http://fluneweurope.org/Archives>

15. Instituto de Salud Carlos III [Internet]. Madrid: Servicio de Vigilancia de la Gripe en España. [15 Mar 2018; citado Mar 2018] Informe semanal del sistema Vigilancia de la Gripe en España (SVGE). Semana 10/ 2018 (5 de marzo al 11 de marzo 2018); Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/inicio.do>

16. Laboratorio GENOMICA [Internet]. [Abr 2016; citado Mar 2018]. CLART® PneumoVir: detección de virus respiratorios. Disponible en: http://genomica.es/es/documents/Ficha_PneumoVir_ESP-4.pdf

17. Laboratorio ROCHE [Internet]. [2017; citado Mar 2018]. cobas® Influenza A/B & RSV. One test, three viruses, know for sure. Disponible en: http://www.roche-diagnostics.ch/content/dam/corporate/roche-dia_ch/documents/broschueren/molecular_diagnostics/parameter/07-cobas-liat-system/cobas_Liat_Assay_Influenza_AB_RSV.pdf

18. Laboratorio ABBOT. [citado Mar 2018] SD BIOLINE INFLUENZA AG. PRUEBA PARA LA GRIPE DE TIPO A Y B. Disponible en: <https://www.alere.com/es/home/product-details/sd-bioline-influenza-ag.html>

19. Instituto de Salud Carlos III [Internet]. Madrid: Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. [2014 Oct [citado Mar 2018]. Guía de procedimientos para la vigilancia de gripe en España. Octubre 2014. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Guia_procedimientos_vigilancia_gripe_8octubre2014.pdf

20. World Health Organization (WHO) [Internet]. Geneva: WHO. [19 Mar 2018; citada Mar 2018]. Influenza update – 311(19 March 2018). Disponible en: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2018_03_19_update_GIP_surveillance/en/

21. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe [Internet]. Flu News Europe. [23 March 2018; citado Mar 2018]. Weekly influenza surveillance, Week 10, 2018. Disponible en: <http://fluneweurope.org/Archives/GetFile?fileId=322>

22. Instituto de Salud Carlos III [Internet]. Madrid: Servicio de Vigilancia de la Gripe en España. [22 Mar 2018; citado Mar 2018] Informe semanal del sistema Vigilancia de la Gripe en España (SVGE). Semana 11/ 2018 (12 de marzo al 18 de marzo 2018); Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/inicio.do>

23. Instituto de Salud Carlos III [Internet]. Madrid: Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. [citado May 2018] Vigilancia de la Mortalidad Diaria (MoMo). Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/vigilancia_mortalidad-diaria.shtml

24. Nguyen HL, Saczynski JS, Gore JM, Goldberg RJ. Age and sex differences in duration of prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: A systematic review. . 2010.

25. Bruins Slot, Madeleine H E, Rutten FH, van der Heijden, Geert J M G, et al. Gender differences in pre-hospital time delay and symptom presentation in patients suspected of acute coronary syndrome in primary care. Fam Pract. 2012;29(3):332.

26. Alconero-Camarero AR, Munoz-Cacho P, Revuelta JM. Health care delay times in acute myocardial infarction: Differences by gender. REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA -ENGLISH EDITION-. 2013;66(1):64.

27. Lutze M, Fry M, Gallagher R. Minor injuries in older adults have different characteristics, injury patterns, and outcomes when compared with younger adults: An emergency department correlation study. International Emergency Nursing. 2015;23(2):168-173. <http://www.sciencedirect.com.roble.unizar.es:9090/science/article/pii/S1755599X14003024>. doi: 9443/10.1016/j.ienj.2014.10.004.

28. Samaras N, Chevalley T, Samaras D, Gold G. Geriatrics/review article: Older patients in the emergency department: A review. Ann Emerg Med. 2010;56(3):261.

29. Ong TJ, Ariathianto Y, Sinnappu R, Lim WK. Lower rates of appropriate initial diagnosis in older emergency department patients associated with hospital length of stay. Australasian Journal on Ageing. 2015;34(2):121.

30. Blackwell RH, Barton GJ, Kothari AN, et al. Adult urology: Early intervention during acute stone admissions: Revealing “The weekend effect” in urological practice. J Urol. 2016;196(1):124.

31. Metcalfe D, Castillo-Angeles M, Havens JM, Haider A, Salim A, Rios-Diaz AJ. Is there a “weekend effect” in emergency general surgery? J Surg Res. 2018;222:219.

32. Hoehn RS, Go DE, Dhar VK, et al. Understanding the “Weekend effect” for emergency general surgery. Journal of Gastrointestinal Surgery. 2018;22(2):321.

33. Urizzi F, Tanita MT, Festti J, Cardoso L, Matsuo T, Grion C. Caring for critically ill patients outside intensive care units due to full units: A cohort study. Clinics (Sao Paulo, Brazil). 2017;72(9):568.

34. Jonas Marschall , MD, author, Carole Leone , RN, author, Marilyn Jones , RN, author, Deborah Nihill , RN, author, Victoria J. Fraser , MD, author, David K. Warren , MD, MPH, author. Catheter-Associated bloodstream infections in general medical patients outside the intensive care unit: A surveillance study. Infection Control and Hospital Epidemiology. 2007;28(8):905.

35. Perdue PW, Watts DD, Kaufmann CR, Trask AL. Differences in mortality between elderly and younger adult trauma patients: Geriatric status increases risk of delayed death. JOURNAL OF TRAUMA INJURY INFECTION AND CRITICAL CARE. 1998;45(4):805.

36. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. Madrid: Gobierno de España. [citado may 2018]. Cobertura de vacunación antigripal en mayores de 65 años. Comunidades Autónomas. Temporada estacional 2016-2017. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla9.pdf>

37. Rondy M, Kissling E, Emborg HD, et al. Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: Combined results from five European studies. Euro Surveill. 2018;23(9):00086. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.9.18-00086 [doi].

38. World Health Organization (WHO) [Internet]. Geneva: WHO. [31 Jan 2018; citada Mar 2018]. Influenza (seasonal). Disponible en: [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))

39. Written by Carolyn Norrgard, RNC, BA, MEd, and Carol Matheis-Kraft, PhD, RNC, for RelayHealth. Inmunizaciones para adultos. CRS - Adult Health Advisor (en español). 2013:1.

40. Portal de Salud Madrid [Internet]. Madrid: Red de Vigilancia Epidemiológica de la comunidad de Madrid. [Sept 2017; citada Abr 2018] Vigilancia Epidemiológica de la gripe en la comunidad de Madrid. Temporada 2016-2017. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1265797458775&language=es&pageid=126579745875&pagename=PortalSalud%2FPage%2FPTSA_pintarContenidoFinal&vest=1265618561630

41. Ramos JM, García-Navarro MM, González de la Aleja, M P, et al. Seasonal influenza in octogenarians and nonagenarians admitted to a general hospital: Epidemiology, clinical presentation and prognostic factors. Revista Española De Quimioterapia: Publicación Oficial De La Sociedad Española De Quimioterapia. 2016;29(6):296

Figuras:

- Fig. 1: Instituto de Salud Carlos III [Internet]. Madrid: Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. [25 may 2017; recuperado marzo 2018]. Informe Semanal del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Semana 20/2017 (15 de mayo al 21 de mayo 2017). Recuperado de: <http://vgripe.isciii.es/inicio.do>
- Fig. 2: Instituto de Salud Carlos III [Internet]. Madrid: Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. [22 mar 2018; recuperado marzo 2018]. Informe Semanal del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Semana 11/2018 (12 de marzo al 18 de marzo 2018). Recuperado de: <http://vgripe.isciii.es/inicio.do>