



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA [è 人]  
Facultat de Medicina i Odontologia

**Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública, Ciències de  
l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal**

**Programa de Doctorat 3139 Medicina**

“Evaluación de la cobertura de la vacunación antigripal alcanzada tras la implementación de distintas estrategias vacunales y su relación con el gasto sanitario por procesos respiratorios agudos”

---

Tesis doctoral

**Laia Bort Llorca**

Licenciada en Medicina

Directores:

José Vicente Sorlí Guerola

Francisco Antón García

Valencia, julio 2020



**Dr. D. José Vicente Sorlí Guerola**, profesor contratado doctor del *Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública, Ciències de l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal Facultat de Medicina i Odontologia, Universitat de València*.

**Dr. D. Francisco Antón García**, coordinador médico del CS Fuensanta-Barrio de la Luz, departamento Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

**CERTIFICAN:**

Que la presente memoria, titulada “**Evaluación de la cobertura de la vacunación antigripal alcanzada tras la implementación de distintas estrategias vacunales y su relación con el gasto sanitario por procesos respiratorios agudos**”, corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por Dña. Laia Bort Llorca, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Medicina de la Universitat de València.

Y para que conste firman el presente certificado en València, julio de 2020:

Fdo. Dr. D. José Vicente Sorlí Guerola

Fdo. Dr. D. Francisco Antón García



## **Agradecimientos**

Me gustaría agradecerle a Francisco Antón su apoyo y gran ayuda en este estudio durante todos estos años, porque gracias a él ha sido posible.

A mi director de tesis, José Vicente Sorlí, por su colaboración y paciencia en este proyecto.

A mi amiga Laura, que siempre está a mi lado con una sonrisa en los peores momentos.

A mi familia y a Guillermo, por acompañarme y confiar en mí siempre.

A María y a Jaime, por darme un empujoncito siempre que lo necesito.



## RESUMEN

La vacuna de la gripe es la medida más eficaz para prevenir esta enfermedad, su objetivo es disminuir su morbilidad, mortalidad y el impacto sociosanitario. Sin embargo, las coberturas vacunales de las personas mayores de 64 años a nivel nacional distan mucho de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. El objetivo principal de este estudio, comparativo retrospectivo, es analizar la evolución de la cobertura vacunal antigripal de las personas mayores de 64 años según las distintas estrategias implementadas en el Centro de Salud (CS) Fuensanta de Valencia en una muestra total de 1.229 pacientes.

En el CS Fuensanta antes de la intervención, la cobertura de los mayores de 64 años de las 4 consultas analizadas estaba estancada alrededor del 50%. Durante la campaña vacunal 2013-14 se iniciaron dos estrategias vacunales distintas, en una consulta se puso en marcha la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” realizándose la vacunación en la misma consulta por parte del médico. En otra consulta el médico advertía a todos los pacientes mayores de 64 años que acudían por cualquier motivo, la conveniencia de la vacunación remitiéndoles a la consulta de enfermería, y en otras dos consultas no se realizó ninguna estrategia. Previamente a la siguiente campaña vacunal (septiembre 2014) se realizó una sesión de equipo en el CS donde se expusieron los resultados preliminares parciales de las coberturas vacunales alcanzadas con cada una de las dos estrategias.

En la consulta con la estrategia “Aquí te pillo aquí te vacuno” se obtuvo una cobertura muy próxima al 80%, superando las recomendaciones de la OMS y protegiendo a la mayor parte de la población de riesgo, el tiempo que requería el médico para ello fue de unos 3 minutos por paciente. Con la estrategia de la otra consulta de “Informar e insistir” a todos los pacientes mayores de 64 años sobre la conveniencia de vacunarse, no se obtuvo ningún incremento de la cobertura hasta que tras la sesión de equipo se incorporó parcialmente a la estrategia “Aquí te pillo aquí te vacuno” alcanzando una cobertura cercana al 65%. Sin embargo, las consultas que no implementaron ninguna estrategia nueva, mantuvieron una cobertura estable durante todo el periodo evaluado.

Por tanto, mediante esta estrategia económica, factible, efectiva y eficaz que puede implementarse en todas las consultas de Atención Primaria podrían alcanzarse coberturas vacunales superiores a las recomendadas por la OMS.

Palabras clave: cobertura vacunal, gripe, estrategia, vacuna.

## RESUM

La vacuna de la grip és la mesura més eficaç per prevenir aquesta malaltia, el seu objectiu és disminuir la seva morbiditat, mortalitat i l'impacte sociosanitari. No obstant això les cobertures vacunals de les persones majors de 64 anys a nivell nacional disten molt de les recomanacions de l'Organització Mundial de la Salut. L'objectiu principal d'aquest estudi, comparatiu restrospectiu, és analitzar l'evolució de la cobertura vacunal antigripal de les persones majors de 64 anys segons les diferents estratègies implementades al Centre de Salut (CS) Fuensanta de València en una mostra total de 1.229 pacients.

Al CS Fuensanta abans de la intervenció, la cobertura dels majors de 64 anys de les 4 consultes analitzades estava estancada al voltant del 50%. Durant la campanya vacunal 2013-14 es van iniciar dues estratègies vacunals diferents, en una consulta es va posar en marxa l'estratègia "Ací t'agafe, ací et vacune" realitzant-se la vacunació en la mateixa consulta per part del metge. En una altra consulta el metge advertia a tots els pacients majors de 64 anys que acudien per qualsevol motiu, la conveniència de la vacunació remetent a la consulta d'infermeria, i en les altres dues consultes no es va realitzar cap estratègia. Prèviament a la següent campanya vacunal (Setembre 2014) es va realitzar una sessió d'equip en el CS on es van exposar els resultats preliminars parcials de les cobertures vacunals assolides amb cadascuna de les dues estratègies.

A la consulta amb l'estratègia "Ací t'agafe, ací et vacune" es va obtenir una cobertura molt pròxima al 80%, superant les recomanacions de l'OMS i protegint a la major part de la població de risc, el temps que requeria el metge per a d'això va ser uns 3 minuts per pacient. Amb l'estratègia de l'altra consulta de "Informar i insistir" a tots els pacients majors de 64 anys sobre la conveniència de vacunar-se, no es va obtenir cap increment de la cobertura fins que després de la sessió d'equip es va incorporar parcialment a l'estratègia "Ací t'agafe, ací et vacune" aconseguint una cobertura propera al 65%. No obstant això, les consultes que no van implementar cap estratègia nova, van mantenir una cobertura estable durant tot el període avaluat.

Per tant, mitjançant aquesta estratègia econòmica, factible, efectiva i eficaç que pot implementar-se en totes les consultes d'Atenció Primària podrien assolir cobertures vacunals superiors a les recomanades per l'OMS.

Paraules clau: cobertura vacunal, grip, estratègia, vacuna.



## ABSTRACT

The flu vaccine is the most effective measure to prevent this disease, its objective is to decrease the morbidity, mortality and socio-sanitary impact of the flu. However, the vaccination coverage of people over 64 years of age at a national level is far from the recommendations of the World Health Organization. The main objective of this comparative, retrospective study is to analyze the evolution of influenza vaccine coverage of people over 64 years old according to the different strategies implemented at the Fuensanta Health Center (HC) in Valencia in a total sample of 1,229 patients.

In the HC Fuensanta before the intervention, the coverage of the patients older than 64 years of the 4 consultations analyzed was around 50%. During the 2013-14 vaccination campaign, two different vaccination strategies were initiated. In one consultation, the strategy "Here I see you, here I vaccinate you" was launched, and vaccination was done in the same consultation by the doctor. In another consultation, the doctor advised her patients over 64 years old that they came for any reason to the consultation, the advisability of vaccination, referring them to the nursing consultation. There were another two consultations, they didn't have any strategy. Prior to the next vaccination campaign (September 2014), a team session was held in the HC where the partial preliminary results of the vaccination coverage achieved with each of the two strategies were exposed.

In the consultation with the strategy "Here I see you, here I vaccinate" coverage was obtained very close to 80%, exceeding the WHO recommendations and protecting the majority of the population from risk, the time required by the doctor for the vaccination was about 3 minutes per patient. With the strategy of the other consultation of "Informing and insisting" on all patients over 64 years about the advisability of vaccination, no increase in coverage was obtained until after the team session, it was partially incorporated into the strategy "Here I see you here I vaccinate you" reaching a coverage close to 65%. However, the consultations that did not implement any new strategy, maintained stable coverage throughout the period evaluated.

Therefore, by means of this economic, feasible, effective and efficient strategy that can be implemented in all Primary Care consultations, vaccination coverage higher than that recommended by the WHO could be achieved.

Key words: vaccination coverage, influenza, strategy, vaccine.



# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	17
1.1 HISTORIA DE LA MEDICINA .....	17
1.1.1 Breve historia de la medicina.....	17
1.1.2 Origen de las enfermedades infectocontagiosas.....	21
1.2 VACUNAS.....	23
1.2.1 Origen histórico.....	23
1.2.2 Clasificación.....	24
1.2.3 Movimiento antivacunas.....	28
1.2.4 Impacto económico.....	29
1.3 VIRUS GRIPE.....	31
1.3.1 Virología.....	31
1.3.2 Patogenia.....	32
1.3.3 Gripe humana, aviar y porcina.....	35
1.3.4 Estacionalidad de la gripe.....	37
1.3.5 Síntomas y complicaciones.....	39
1.3.6 Diagnóstico.....	41
1.3.7 Diagnóstico diferencial.....	42
1.3.8 Tratamiento.....	43
1.3.9 Pronóstico y mortalidad.....	44
1.3.10 Impacto económico.....	45
1.3.11 Prevención.....	46
1.4 VACUNA ANTIGRIPEAL.....	48
1.4.1 Composición.....	48
1.4.2 Funcionamiento.....	50
1.4.3 Efectos adversos.....	52
1.4.4 Indicaciones de la vacuna.....	54
1.4.5 Contraindicaciones de la vacuna.....	54
1.4.6 Rechazos de la vacunación.....	55
1.4.7 Vacunas comerciales existentes.....	56
1.4.8 Posición de la OMS.....	57
1.5 COBERTURAS VACUNALES NACIONALES Y POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS.....	60
1.5.1 Coberturas nacionales.....	60

1.5.2 Coberturas por Comunidades Autónomas.....	60
1.5.3 Coberturas en la Comunidad Valenciana.....	61
1.5.4 Coberturas en el departamento de salud de Valencia Hospital General.....	63
1.6 CAMPAÑA VACUNACIÓN DE LA COMUNIDAD VALENCIANA.....	65
1.6.1 Objetivos.....	65
1.6.2 Campaña vacunal Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública.....	67
1.6.3 Coste económico.....	70
1.7 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	72
1.8 CENTRO DE SALUD FUENSANTA-BARRIO DE LA LUZ.....	73
1.8.1 Generalidades.....	73
1.8.2 Motivación para iniciar las estrategias en el Centro de Salud Fuensanta ...	74
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	77
2.1 HIPÓTESIS.....	77
2.2 OBJETIVOS.....	77
2.2.1 Objetivo principal.....	77
2.2.2 Objetivos específicos.....	77
3. METODOLOGÍA.....	81
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	81
3.2 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	81
3.3 SUJETOS A ESTUDIO.....	81
3.4 ESTRATEGIAS EVALUADAS.....	82
3.5 VARIABLES A ESTUDIO.....	83
3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	85
3.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	86
4. RESULTADOS.....	87
4.1 POBLACIÓN ESTUDIADA.....	87
4.1.1 Características generales.....	87
4.1.2 Prevalencia patologías crónicas.....	88
4.1.3 Uso de fármacos crónicos.....	89
4.2 EVOLUCIÓN DE LAS COBERTURAS DE LA VACUNACIÓN ANTIGRIPAL.....	93
4.2.1 Evolución anual de las coberturas de vacunación antigripal.....	93
4.2.2 Comparación de pacientes vacunados entre cupos.....	97

4.2.3 Evolución por cupos de las coberturas de vacunación antigripal .....	101
4.2.4 Evolución por sexo de las coberturas de vacunación antigripal.....	104
4.2.5 Evolución por edad de las coberturas de vacunación antigripal.....	106
4.2.6 Evolución de las coberturas de vacunación antigripal según las diferentes enfermedades crónicas.....	109
4.3 ASISTENCIA A CONSULTA DE ATENCIÓN PRIMARIA.....	120
4.3.1 Asistencia por cualquier motivo.....	120
4.3.2 Asistencia por cualquier motivo según sexo.....	125
4.3.3 Asistencia por cualquier motivo según grupos de edad.....	128
4.3.4 Asistencia por procesos respiratorios.....	128
4.3.5 Asistencia por gripe.....	151
4.4 UTILIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS.....	151
4.4.1 Uso antibióticos entre vacunados y no vacunados.....	152
4.4.2 Uso de antibióticos según vacunación.....	153
4.4.3 Uso de antibióticos entre sexos.....	154
4.4.4 Comparación del uso de antibióticos entre cupos.....	156
4.4.5 Uso de antibióticos entre grupos de edad.....	166
4.4.6 Uso de antibióticos en pacientes con EPOC.....	169
4.4.7 Uso de antibióticos en pacientes diabéticos.....	172
4.4.8 Uso de antibióticos en pacientes con cardiopatía isquémica.....	175
4.4.9 Uso de antibióticos en pacientes con enfermedad cerebrovascular.....	177
4.4.10 Uso de antibióticos en pacientes con enfermedad renal crónica .....	180
4.4.11 Uso de antibióticos en el grupo de pacientes de miscelánea.....	183
4.4.12 Uso de antibióticos en el grupo de pacientes de riesgo.....	186
4.5 GASTO EN ANTIBIÓTICOS .....	188
4.5.1 Gasto total en antibióticos por procesos respiratorios por cupos.....	188
4.5.2 Gasto en antibióticos por procesos respiratorios por paciente según estado de vacunación.....	192
4.5.3 Gasto en antibióticos por procesos respiratorios por paciente con EPOC.....	193
4.5.4 Gasto en antibióticos por procesos respiratorios por paciente según riesgo alto.....	194
4.5.5 Gasto según los diferentes antibióticos por cupos.....	195
4.6 INGRESOS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	197

4.7 DECLARACIONES EPIDEMIOLÓGICAS .....	197
4.8 ESTRATEGIA “AQUÍ TE PILLO, AQUÍ TE VACUNO” .....	198
4.8.1 Tiempo invertido en la estrategia.....	198
4.8.2 Profesional sanitario que administra la vacuna.....	198
4.8.3 Vacunación y asistencia a consulta.....	200
5. DISCUSIÓN.....	203
5.1 COBERTURA VACUNAL.....	203
5.1.1 Cobertura vacunal en los distintos grupos de riesgo.....	207
5.2 INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS.....	211
5.3 CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS Y GASTO FARMACOLÓGICO.....	214
5.3.1 Gasto en ingresos hospitalarios.....	222
5.4 INFLUENCIA DEL ESTADO VACUNAL DEL MÉDICO SOBRE LA COBERTURA VACUNAL.....	222
5.5 INFLUENCIA SOBRE LA COBERTURA VACUNAL DE LA INSISTENCIA DEL MÉDICO.....	223
5.6 INFLUENCIA SOBRE LA COBERTURA VACUNAL DE LA ESTRATEGIA DEL EQUIPO DE ENFERMERÍA DE ACUDIR A LOS CENTROS DE MAYORES.....	223
5.7 ASISTENCIA POR CUALQUIER MOTIVO A LA CONSULTA.....	224
5.8 TIEMPO MEDIO POR PACIENTE EN CONSULTA.....	225
5.9 PACIENTES VACUNADOS EN LA PROPIA CONSULTA MÉDICA.....	226
5.10 RECHAZOS DE VACUNACIÓN.....	227
5.11 LIMITACIONES.....	228
5.12 RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA Y FUTUROS ESTUDIOS.....	228
6. CONCLUSIONES.....	231
7. BIBLIOGRAFIA.....	233
8. ÍNDICE DE TABLAS.....	253
9. ÍNDICE DE FIGURAS.....	259
10. ANEXOS .....	269

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>aC</b>	Antes de Cristo
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>AEMPS</b>	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
<b>AEP</b>	Asociación Española de Pediatría
<b>AEV</b>	Asociación Española de Vacunología
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>CA</b>	Comunidad Autónoma
<b>CCAA</b>	Comunidades Autónomas
<b>CDC</b>	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.
<b>CI</b>	Cardiopatía isquémica
<b>CPM</b>	Centros de Personas Mayores
<b>CS</b>	Centro de Salud
<b>dC</b>	Después de Cristo
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>ECV</b>	Enfermedad cerebrovascular
<b>EIR</b>	Enfermeros Internos Residentes
<b>EISN</b>	European <i>Influenza</i> Surveillance Network
<b>ELISA</b>	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
<b>EPOC</b>	Enfermedad Pulmonar Obstructiva
<b>ERC</b>	Enfermedad Renal Crónica
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos
<b>HA</b>	Hemaglutinina
<b>HCE</b>	Historia Clínica Electrónica
<b>HTLV</b>	Virus Linfotrópico de Células T Humanas
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>IFN</b>	Interferón
<b>IHAN</b>	Iniciativa para la Humanización de la Asistencia al Nacimiento y la Lactancia
<b>INACEPS</b>	Certificado Externo de Calidad
<b>MIR</b>	Médicos Internos Residentes
<b>MSSSI</b>	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
<b>NA</b>	Neuraminidasa
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>RT-PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa de transcripción reversa

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

<b>RVA</b>	Registro de Vacunas de Almacén
<b>SAGE</b>	Evaluation of the Strategic Advisory Group of Experts
<b>SIP</b>	Sistema de Información de Pacientes
<b>SIV</b>	Sistema de Información Vacunal
<b>SMS</b>	Short Message Service
<b>SVMFyC</b>	Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria
<b>TAC</b>	Tomografía axial computarizada
<b>VHC</b>	Virus de Hepatitis C
<b>VIH</b>	Virus de la Inmunodeficiencia Humana



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 HISTORIA DE LA MEDICINA

### 1.1.1 Breve historia de la medicina

No podemos realizar una aproximación a la historia de las enfermedades infectocontagiosas sin incidir brevemente en la historia universal de la medicina. La medicina científica comenzó en los tiempos de la Grecia clásica, sin embargo, existen referencias a “hombres que curaban” desde tiempos prehelénicos. Se han documentado huesos humanos del Paleolítico con signos de enfermedades, pero sin señales de maniobras quirúrgicas, sin embargo, se han detectado las primeras operaciones quirúrgicas datadas del año 9.000 a.C., fueron las trepanaciones.

No será hasta tiempos de las dinastías egipcias que se documenten nuevos avances en la medicina, cerca del 3.500 a.C. los egipcios embalsamaban a sus muertos, prueba de sus conocimientos anatómicos. Los papiros constituyen la base de nuestro conocimiento sobre la medicina de esta época, en ellos se documentan ungüentos para tratar la piel y procedimientos como la circuncisión.

El siguiente hito en la historia de la medicina se produciría en Mesopotamia, donde igual que en la medicina egipcia usaban la medicina del tipo mágico-religioso. En el año 2.000 a.C. el código de Amurabi reglamentaba a los médicos, esta medicina mágica estaba acompañada a menudo por fármacos, puesto que la farmacología asiriobabilónica fue famosa por sus eficaces remedios.

Será en los tiempos de la Grecia clásica cuando se inicie la medicina científica, los griegos crearon los elementos básicos más importantes de nuestro saber anatómico, fisiológico y patológico. Del mismo modo la mayoría de la terminología médica procede directamente de la Grecia clásica. Hipócrates, Aristóteles y Galeno son los principales autores de los primeros escritos médicos.

Seguimos avanzando en el tiempo hasta el siglo III d.C. cuando se fundaría la escuela médica de Alejandría, más de carácter griego que egipcio fue cuna de los primeros maestros médicos como por ejemplo Herófilo de Calzedonia y Erasítrato de Chíos, considerados fundadores de la anatomía y de la fisiología respectivamente.

Ya en tiempos de la República Romana encontramos un retroceso en los procesos médicos dado que el sistema médico romano estaba totalmente desprovisto de elementos científicos, el primer maestro importante de la medicina romana fue el griego Asclepiades de Bitinia que adoptó la doctrina atómica de Demócrito a la medicina. Con una difusión de la medicina que era más bien privada entre las clases pudientes romanas, empezaron a formarse colegios de medicina que se especializaban en problemas médicos, de esta forma Roma se convertiría en un centro de enseñanza médica que dio origen a su vez a nuevos colegios de médicos en otras ciudades del Imperio, como Marsella, Burdeos, Lion o Zaragoza. De estas escuelas provinciales surgieron médicos como Dioscórides, con su obra *De materia médica* o Aulus Cornelius Celsus con *De Re médica* que es en muchos aspectos, el más interesante de los libros antiguos de Medicina pese a que no es una obra original sino una recopilación de los saberes griegos y orientales (figura 1). Es el momento de hombres como Galeno de Pérgamo, clave en la medicina antigua y padre fundador de la anatomía moderna (Cid F, 1978).



Figura 1: *De re medica. Libri octo* (Biblioteca de la Real Academia Nacional de Medicina).

El periodo de investigación médica en la antigüedad termina con Galeno, desde ese momento y desde la caída del Imperio Romano los escritores médicos se convirtieron en simples recopiladores de obras de autores anteriores. Se iniciaba así el oscuro periodo de la alta edad media. Se han estudiado muchas causas de la decadencia de la ciencia médica y de las ciencias en general en el oscurantismo de la edad media, uno de los factores más importantes fue el aspecto filosófico del paganismo tardío.

Durante ocho siglos en los que el cristianismo sustituyó al paganismo romano, desde el 400 hasta el 1.200 d.C. los conocimientos de las ciencias en general, en las que se incluye la medicina, sobrevivieron únicamente en los monasterios. El más famoso copista de esta

## Introducción

época fue el obispo Isidoro de Sevilla, en su enciclopedia de Etimología de orígenes existe una parte dedicada a la medicina.

La medicina monástica no piensa más que en la inmediata curación, decayendo los saberes teóricos como la anatomía y la fisiología, sólo en el sur de Italia sobreviviría un nivel ligeramente superior en la medicina comparado con el resto de Europa.

Tras la desestructuración del Imperio Romano de Occidente fue la parte oriental del Imperio la que albergó la trasmisión de los documentos médicos griegos, de este modo en el siglo VII aparecería el Islam que incorporó grandes áreas científicas que pertenecían al imperio bizantino. En el siglo IX fundado el gran Imperio musulmán con capital en Bagdad se tradujeron las obras científicas griegas al árabe, de este modo se extendió la ciencia médica por el mundo musulmán. En su versión árabe la ciencia griega se hizo más comprensible a los estudiosos escribiendo un gran número de autores sus propias obras aunque carecían de las adecuadas bases anatómicas y fisiológicas, de este modo, Rhazes escribió un tratado con la primera descripción conocida del sarampión distinguiéndolo de la viruela. Igual que otros estudiosos árabes fue un prolífico escritor, con más de 200 obras. Fue gracias al mundo árabe que se produjo el despertar científico en la Europa medieval, puesto que hubo un gran número de autores y comentaristas que transmitieron la medicina árabe a Occidente (Singer C y Ashwort Underwood E, 1962).

Cuando a partir del siglo XIII surgen las universidades aparecen las facultades de medicina, donde la enseñanza médica era totalmente teórica y carecía de práctica clínica. La facultad de medicina de Bolonia existió desde el año 1.156, pero no será hasta el siglo XIV donde se permita la disección, esto se debe a que en la edad media las operaciones quirúrgicas siempre tenían carácter de urgencia. En 1.301 se crea la famosa escuela médica de Montpellier donde se trasplantaron las tradiciones médicas anatómicas y quirúrgicas de Bolonia. Será partir del siglo XV en que las obras griegas progresen en su trasmisión y en su estudio produciéndose la renovación científica.

Durante la edad media las doctrinas fisiológicas estuvieron totalmente basadas en las de Galeno, será a partir del siglo XV cuando se produzca el renacimiento o restauración de la ciencia traduciéndose cuidadosamente las obras de éste. La renovación científica condujo a un nuevo interés por la anatomía realizándose disecciones e iniciándose a mediados de siglo una crítica a los puntos de vista galénicos. De esta forma el despertar anatómico alcanzará su apogeo con la obra de Vesalio.

Con el gran renacer de la ciencia en el siglo XVI aparecieron nuevos conceptos de enfermedad, para ilustrar esta situación basta con conocer la situación opuesta de autores

como Fernel y Paracelso. En cualquier caso en este siglo el concepto de enfermedad y el de medicina interna estaban retrasados respecto a la cirugía.

Será a partir del siglo XVII cuando se produzca un cambio de actitud hacia la Naturaleza iniciándose la experimentación física que tiene su principal exponente en el filósofo Giordano Bruno, este periodo se caracteriza por una increíble abundancia de descubrimientos científicos, autores como Galileo Galilei, Sanctorio Sanctorio, William Harvey, Francis Glisson, Marcelo Malpighi, Antoni van Leeuwenhok, etc. son los máximos representantes de este siglo. Será en este periodo también cuando los conocimientos químicos avancen en una dirección moderna (Arévalo, 1969).

En el siglo XVII aparecen además numerosas teorías nuevas como la iatromecánica, iatroquímica y vitalismo, bases teóricas de las escuelas médicas fundadas en este periodo.

Se liberó el pensamiento europeo en el siglo XVIII del oscurantismo medieval, Herman Boerhaave mejoró la reputación de la escuela médica que inspiró la formación de la escuela de Edimburgo. La única figura en este siglo cuya influencia es comparable a la de Boerhaave es la de su discípulo suizo Albrech von Haller, distinguido botánico, poeta, anatómico y novelista que fue especialmente conocido por su *Primae lineae physiologie*, manual para estudiantes de medicina.

Durante el siglo XVIII el aumento de los conocimientos de anatomía humana y anatomía patológica significó la mejora de la técnica quirúrgica practicándose con éxito operaciones que antes ni se habían intentado. También los intentos de combatir la difusión de la enfermedad y mejorar la salud pública se encuentran en un momento de modernización.

Con la Revolución Industrial y el aumento demográfico se incrementó la demanda de alimentos, mejoraron las condiciones higiénicas, se reformaron los hospitales y dispensarios, pero también surgieron enfermedades devastadoras. En este siglo parte de la sanidad pública, controlada parcialmente por el Estado, se preocupó por las enfermedades epidémicas como la peste.

Será en el siglo XIX cuando surja la especialización científica que trajo numerosos cambios para la práctica y el pensamiento médico pero ninguno tan revolucionario como el producido en el terreno de la medicina preventiva, convirtiéndose la salud pública en un asunto de naturaleza política y administrativa con técnicas para mejorar el bienestar de la población, aumentando la esperanza de vida. Es además el momento del desarrollo fisiológico, evolucionando los conocimientos anatómicos, la química fisiológica y surgiendo la embriología, también la anatomía y la fisiología del sistema nervioso (Laín Entralgo P, 1978).

## Introducción

A partir de la segunda mitad del siglo XIX, como en otros campos científicos, los avances en la ciencia médica son exponenciales e innumerables. Centrándonos en las enfermedades infectocontagiosas vamos a tratar su evolución en la historia.

### 1.1.2 Origen de las enfermedades infectocontagiosas

En primer lugar su significado es la manifestación clínica de la invasión causada por un microorganismo patógeno en un ser vivo, son enfermedades transmisibles pudiendo propagarse de una persona a otra, de forma directa o indirecta por vehículos químicos, físicos, biológicos o por la acción de un vector (OMS, 2018<sup>b</sup>).

Las primeras descripciones de enfermedades infectocontagiosas son muy primitivas, el primer caso escrito conocido es un jeroglífico egipcio que data del año 3.700 a.C. que representa a un sacerdote con signos clínicos típicos de poliomielitis parálitica. Otra referencia a estas enfermedades es el papiro de Ebers, el cual menciona una enfermedad febril que asoló a la población de los márgenes del río Nilo alrededor de año 2000 a.C., probablemente se trataba de malaria (Arévalo R, 1969).

Además a lo largo de la historia han sido registradas en la Biblia y el Corán la aparición de plagas que afectaron a gran parte de la población, como por ejemplo la peste y la lepra. En estos libros ya se pueden encontrar normas preventivas de estas enfermedades como el lavado de manos y alimentos, aislamiento de enfermos, etc. (Ledermann W, 2016).

Los términos epidémico y endémico fueron utilizados por primera vez en la Escuela de Cos por Hipócrates(460-385 a.C.), considerado como el padre de la medicina clínica. Su finalidad era incluir una perspectiva comunitaria a la comprensión de las enfermedades, diferenciando así las epidémicas, aquellas que visitan a una población -el verbo *epidemeion* significa visitar- de las endémicas, que son las que residen en ella, sin añadir al significado gravedad. Hipócrates contribuyó al método epidemiológico considerando a la enfermedad según su distribución, periodo estacional y relación con la edad (Garfias Rojas C, 2012).

Las primeras referencias occidentales halladas sobre el origen de la enfermedad en relación con agentes causales vivos, se encuentra en *De agricultura* de Marcus Terentius Varro publicado en el año 36 a.C., donde aconsejaba evitar los pantanos y marismas por la existencia de criaturas no visibles que causan enfermedades (Ledermann W, 2010).

Abū Alī ibn Sīnā o Avicena (980-1037) en *El Canon de la medicina* reconoció la naturaleza contagiosa de la tuberculosis y la diseminación de enfermedades por el agua y la

tierra iniciando reglas de higiene como la cuarentena para impedir la propagación de enfermedades infectocontagiosas (Díaz Novás J, Machado G, Rosa B, 2005).

En el siglo XIV se produjo la pandemia de peste más devastadora de la historia, afectando a Europa, China, India, Oriente Medio y el norte de África y provocando la muerte de unos 80 millones de personas. En 1347-1349 con la plaga de peste bubónica en Al-Ándalus, Ibn Jatima (1324-1369) escribió *Consecución del fin propuesto en la aclaración de la enfermedad de la peste*, describiendo por primera vez las causas de esta epidemia, entre ellas la alteración del clima, la corrupción del aire por los gases de cadáveres, estiércoles o agua estancada... Además describe otras plagas y continua con la teoría de que las enfermedades se transmiten a través de organismos minúsculos que pasan de un cuerpo a otro (Molina López E, 1989).

En 1546, Girolamo Fracastoro publicó el libro *De contagione et contagiosis morbis*, donde establece el concepto de enfermedad contagiosa y propone tres formas posibles de infección: por contacto directo, por inspiración del aire y mediante fómites como la ropa de los enfermos (figura 2). Este médico italiano separó los conceptos de infección y epidemia, sin embargo, sus ideas cayeron en el olvido (Echeverría V, 2010).



Figura 2: Girolamo Fracastoro (tomado de Ruiza M et al, 2004).

En 1673 Anton van Leeuwenhoek observó directamente por primera vez la existencia de microorganismos, considerándose el padre de la microbiología, aunque no los relacionó con ningún tipo de enfermedad (Garrido Garrido B y Barcia González M, 2011).

John Snow contribuyó a la teoría microbiana identificando el origen del brote de cólera londinense de 1854 en una fuente de agua pública, este brote acabó con la vida de 500 personas en un radio de 200 metros y cesó al clausurar el pozo (Cerde J y Valdivia G, 2007).

Los avances en las enfermedades infectocontagiosas desde este momento son

extraordinarios gracias a la base científica alcanzada, un punto de inflexión en este campo es el perfeccionamiento de las vacunas tema que trataremos a continuación junto a su origen.

## 1.2 VACUNA

### 1.2.1 Origen histórico

Entre el siglo XIV y el XVIII se estima que en Europa murió casi el 50% de la población por enfermedades infectocontagiosas como la viruela, ésta causó la peor pandemia de la historia provocando la muerte de más de 300 millones de personas. Las otras 3 peores pandemias fueron provocadas por el sarampión, la gripe española y la peste negra respectivamente. Edward Jenner (1749-1823) introdujo el concepto de vacunación a través de la viruela bovina, notó que los ordeñadores de vacas eran generalmente inmunes al virus de la viruela y lo relacionó con la presencia de pústulas al entrar en contacto con las ampollas de las ubres de las vacas enfermas. Jenner extrajo material de las pústulas de las vacas y lo inyectó en el brazo de un niño que posteriormente no desarrolló la viruela a pesar de ser expuesto intencionalmente. La viruela bovina es producida por el virus *vaccinia*, que ha dado nombre a las vacunas. El virus de la viruela y el *vaccinia* son muy similares y esto permite que actúe como vacuna contra uno de los virus más mortíferos de la historia. Los éxitos de la vacunación se difundieron por Europa, incluso Napoleón ordenó en 1805 que todos los soldados que no hubiesen padecido la viruela fuesen vacunados (Tuells J, 2007; Góngora Biachi R, 1996).

Después de Jenner, fue Louis Pasteur (1822-1895) quién continuó con estas investigaciones. Mediante sus experimentos, creó el principio *Omne vivum ex vivo* según el cual todo ser vivo se crea a partir de otro preexistente y refutó la teoría de la generación espontánea. Este principio fue clave en la teoría celular y en el desarrollo de la teoría germinal de las enfermedades infecciosas, según la cual toda enfermedad infecciosa tiene su origen en un ente vivo microscópico capaz de propagarse entre las personas. A partir de estos principios se inició la microbiología moderna (Moreno AR, 1996). Además dio un paso adelante en la vacunación, demostró que al administrar de forma debilitada el microorganismo que produce la infección se conseguía una respuesta inmune más pura que con un microorganismo de una enfermedad similar a la que se quiere prevenir, como había hecho Jenner. Pasteur desarrolló

con este método la vacuna contra el cólera de las aves y contra el carbunco. En 1885 administró la vacuna de la rabia a un niño mordido por un perro enfermo, pero a pesar del éxito obtenido, no se difundiría la vacunación entre la población debido a las carencias organizativas y administrativas (Muñoz CA, 1996).

Se continuó con el desarrollo de vacunas mediante microorganismos muertos frente al cólera, la peste y el tifus a finales del siglo XIX, y la investigación prosiguió con el estudio de vacunas mediante inactivación de toxinas, consiguiendo vacunas contra el tétanos y la difteria. En 1935 se obtuvieron vacunas contra la tuberculosis y la fiebre amarilla y en 1936 contra el virus *Influenza A* (Sendrail M, 1983).

A mitad del siglo XX, Jonas Salk y Albert Sabin desarrollaron la vacuna de la poliomielitis inactiva y activa respectivamente, esta enfermedad era el problema de salud pública más peligroso en los Estados Unidos de posguerra, con unas epidemias anuales devastadoras. Consiguieron salvar un número incontable de niños y ayudaron al progreso de la regularización de la vacunación, esta época se considera la edad de oro de la vacunación (Cué Brugueras M, 2000).

A partir de 1970 se investigaron vacunas formuladas que no aportaban microorganismos completos, sino una porción de éstos obteniéndose la vacuna antimeningocócica, antineumocócica y la primera generación contra el virus *Influenza B*. Actualmente las vacunas son un éxito de la medicina moderna, su desarrollo y difusión ha permitido controlar enfermedades epidémicas e incluso erradicarlas como es el caso de la viruela en 1977. Es una de las medidas sanitarias más exitosas en cuanto a costo-beneficio, si bien las enfermedades infectocontagiosas son aún una de las principales causas de mortalidad mundial, provocando un 25% de fallecimientos anualmente, es decir alrededor de 15 millones de personas. Por ello se continúa investigando para crear y mejorar vacunas contra nuevas y viejas enfermedades como es el caso de la malaria, el Ébola y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La vacunación es, sin lugar a duda, uno de los mayores avances de la salud pública mundial (Mota Sánchez J, 2009).

### **1.2.2 Clasificación**

Las vacunas actuales tienen su origen en los propios agentes infecciosos contra los que se vacuna, los cuales se modifican para eliminar su patogenicidad y mantener la capacidad inmunógena. Las excepciones son, como hemos visto anteriormente, la vacuna de



## Introducción

la viruela y de la hepatitis B que se obtiene por recombinación genética. Su clasificación puede realizarse según diferentes criterios (Fox JP et al, 1971; Brisson M y Edmunds WJ, 2003; John TJ y Samuel R, 2000; Anderson RM y May RM, 1990; Reichert TA et al, 2001; AEP, 2018, AEV, 2006; Plotkin S, 2014; Pulendran B y Ahmed R, 2011; Ellis RW, 1999, Plotkin SA y Plotkin SL, 2011; Immunisation Advisory Centre, 2017):

- 1) Clasificación en función de la tecnología (Vacunas de microorganismos vivos atenuados/Vacunas de microorganismos muertos o inactivados/Vacunas de vectores recombinantes) y los correspondientes tipos de las inactivadas.
- 2) Clasificación según la composición (monovalentes/polivalentes/combinadas).
- 3) Clasificación sanitaria (sistemáticas/optativas).

Así, en la primera clasificación en función de la tecnología usada para su fabricación se diferencian entre vacunas atenuadas, inactivas y de vectores recombinantes. Las **vacunas de microorganismos vivos atenuados** son preparaciones de microorganismos vivos que han sido debilitados en el laboratorio para evitar que causen la enfermedad pero que provoquen una respuesta inmune, la mayoría son efectivas con sólo una o dos dosis. Con este método se crean las vacunas contra el sarampión, la varicela... Son más fáciles de producir para virus que para bacterias ya que éstas son genéticamente más complejas, sin embargo, existen trabajos con vacunas vivas para bacterias que usan tecnología de ADN recombinante para eliminar varios genes clave, como en la vacuna contra el cólera.

La principal desventaja de este tipo de vacunas reside en la probabilidad de que un microorganismo atenuado mute y sea patógeno; son más inestables y precisan refrigeración dificultando su transporte. Además sus indicaciones en los pacientes son más limitadas ya que requieren un sistema inmune sano por lo que una persona contagiada del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), por ejemplo, no puede recibirlas.

Las vacunas **de microorganismos muertos o inactivados** se componen de microorganismos inactivados, térmica o químicamente, o bien de fracciones o subunidades de los mismos. Son menos reactógenas, incapaces de reproducirse, y por ello no pueden causar la enfermedad en el huésped. Adicionalmente son más accesibles para los países en desarrollo porque son más estables y no precisan refrigeración. Sin embargo, la respuesta inmune que originan en el huésped es más débil necesitándose varias dosis adicionales.

Dentro de las vacunas atenuadas y de las inactivas se pueden diferenciar vacunas de gérmenes enteros o de células enteras y vacunas de subunidades.

Según el tipo de partícula antigénica que se utilice para su fabricación, podemos diferenciar las vacunas de células enteras y las basadas en alguna fracción del microorganismo. Las **vacunas de células enteras** están formadas por microorganismos que se atenúan por pases sucesivos en animales, en medios de cultivo (como la vacuna de la rubeola) o se inactivan mediante calor o agentes químicos, por ejemplo la vacuna de la hepatitis A.

Las vacunas basadas en alguna fracción del microorganismo se dividen en basadas en proteínas (vacunas de subunidades y de toxoides) y basadas en polisacáridos. Las **vacunas de subunidades o fracciones** son preparaciones purificadas o sintetizadas de componentes de microorganismos como proteínas, toxinas, etc. Son similares a las vacunas inactivadas pero más simples y con menor reactogenicidad, pueden elegir el antígeno que mejor estimula el sistema inmunitario como ocurre con la vacuna contra la hepatitis B.

Las **vacunas de toxoides** se usan si la causa principal de la enfermedad es una toxina bacteriana, en el laboratorio se inactiva esta toxina mediante agentes químicos y se elimina su patogenicidad conservando la respuesta inmune. Funcionan de este modo la vacuna de la difteria y del tétanos.

Las **vacunas basadas en polisacáridos** actúan contra las bacterias que poseen polisacáridos en su exterior para ocultar los antígenos, funcionan con la unión del polisacárido al antígeno y son de gran interés en la población pediátrica; sin embargo su efecto es poco duradero. El ejemplo más conocido es la vacuna contra el virus *Haemophilus influenzae* tipo B.

Las **vacunas de ADN**, todavía en fase experimental, utilizan copias de los genes que codifican los antígenos del microorganismo y las introducen en el huésped que las asimilan creando los antígenos necesarios para la respuesta inmune. No pueden producir la enfermedad en el huésped y son relativamente económicas. Actualmente, se están realizando ensayos de varias vacunas de este tipo para la hepatitis B, la malaria, la gripe, el herpes simple y el VIH.

Las vacunas de ADN desnudo usan directamente una porción del ADN purificado que contiene el gen del antígeno que induce la respuesta inmune. Aunque son muy prometedoras por su efecto a largo plazo y su estabilidad, se cuestiona su seguridad respecto a la probable inducción de autoinmunidad y neoplasias.

Las **vacunas de vectores recombinantes** son similares a las anteriores y también están en fase experimental, usan virus o bacterias atenuadas para introducir en el huésped ADN del microorganismo. Estas vacunas simulan una infección natural y estimulan el sistema

## Introducción

inmunitario. Actualmente se está investigando para desarrollar con esta tecnología vacunas contra VIH, rabia y sarampión.

En la siguiente clasificación, según la composición de las vacunas se distinguen:

- **Vacunas monovalentes:** aquellas que contienen un solo serotipo o serogrupo de un microorganismo como la vacuna del *meningococo C*.
- **Vacunas polivalentes:** son las que incluyen diferentes tipos antigénicos de la misma especie, sin que tengan inmunidad cruzada, un ejemplo es la vacuna antineumocócica.
- **Vacunas combinadas:** formadas por una asociación de varios elementos antigénicos de distintas especies o microorganismos. La más conocida es la vacuna triple vírica ya que en una sola aplicación se protege contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis.

Otra clasificación de las vacunas es la sanitaria que se basa en los objetivos epidemiológicos previstos con su aplicación a la población, considera dos grupos:

- Vacunas sistemáticas
- Vacunas optativas

Las **sistemáticas** se aplican en los programas de salud pública en todos los países siguiendo una cronología, tienen un interés sanitario de tipo comunitario ya que pretenden proteger a las personas susceptibles de enfermar y conseguir la inmunidad colectiva o de rebaño; es aquella inmunidad de la población ante una enfermedad debido a un elevado porcentaje de individuos inmunes en la misma, confiere protección a las personas no vacunadas y evita las epidemias. Existe en las enfermedades con un único huésped, con transmisión persona a persona y que inducen inmunidad específica duradera. El efecto más importante conocido fue en Japón, este país basó su política de control de la gripe en la vacunación sistemática de escolares desde 1962 hasta 1994 consiguiendo reducir en consecuencia los casos de gripe en adultos.

Las **vacunas optativas** no se incluyen en el programa de salud pública, se basa en circunstancias individuales o poblacionales, se establecen tres indicaciones:

- Existencia de factores de riesgo individuales o ambientales: enfermedades crónicas, profesión, edad, etc.
- Circunstancias epidemiológicas: brotes epidémicos, contactos íntimos...
- Viajes internacionales a países con elevada incidencia de enfermedades no incluidas en las vacunaciones sistemáticas del país de procedencia.

### 1.2.3 Movimiento antivacunas

Las vacunas son el medicamento más seguro existente, se someten a más estudios que ningún otro fármaco y éstos son muy estrictos, incluyendo a poblaciones de estudio de miles de personas. A pesar de esto existe el movimiento antivacunas.

La oposición al uso de vacunas surgió cuando E. Jenner introdujo la vacunación para la viruela, parte de la población creía que debido a la procedencia bovina de la vacuna corrían el riesgo de adquirir características de estos animales y se negaban a vacunarse. Este movimiento ha ido evolucionando a la vez que lo ha hecho la vacunación, los grupos antivacunas van ligados a creencias religiosas e ideologías que consideran que las vacunas alteran el equilibrio natural (Gómez Marco J y Zamanillo Rojo I, 2005; Wakefield AJ et al, 1998). Sus razonamientos surgen alrededor de los riesgos y consecuencias de vacunarse, actualmente el argumento más utilizado se basa en un artículo publicado en *The Lancet* por el médico Andrew Wakefield en 1998 que relacionaba la vacuna triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis) con el autismo. Posteriormente se demostró que el estudio era fraudulento y la revista retiró el artículo, pero a pesar de la expulsión de Wakefield del Colegio de Médicos del Reino Unido y de las numerosas investigaciones que desmienten la relación de la vacuna triple vírica con el autismo, se promovió a nivel mundial el movimiento antivacunación (Murch SH et al, 2004; Demicheli V et al, 2005). Es complicado realizar investigaciones sobre la prevalencia del autismo en niños que no siguen el calendario vacunal, un experimento de estas características precisaría una población pediátrica no vacunada, lo cual no es ético y los resultados podrían estar sesgados por las diferencias en el cuidado de la salud.

La Academia Estadounidense de Pediatría (American Academy of Pediatrics), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) y el Instituto de Medicina (Institute of Medicine), entre muchos otros, concluyen que los beneficios de las vacunas superan los riesgos de éstas. Además de no vacunarse pone en riesgo la salud del resto de la población, hay pacientes que no pueden hacerlo por estar inmunodeprimidos o ser alérgicos a algunos de los componentes de las vacunas y precisan de la inmunidad colectiva que se ve disminuida, incrementando incluso el

## Introducción

riesgo de enfermar de los individuos vacunados ya que ninguna vacuna es 100% efectiva (May T y Silverman RD, 2005; Heymann DL y Aylward RB, 2006).

Actualmente el movimiento antivacunas es un problema del primer mundo, en los países en desarrollo la cuestión no es si aplicar o no las vacunas, sino cómo conseguir hacerlo al mayor número de personas posibles para evitar sus muertes (Gómez Marco J y Zamanillo Rojo I, 2005).

### **1.2.4 Impacto económico**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualmente disponemos de vacunas para veinticinco infecciones, siendo la piedra angular de la seguridad sanitaria mundial. Las vacunas han reducido en más del 95% las enfermedades infectocontagiosas evitables en los países desarrollados. Son una de las intervenciones en salud pública más revolucionarias, han conseguido erradicar la viruela y aumentar la esperanza de vida. Además, otras enfermedades letales y discapacitantes, como la poliomielitis y el sarampión están en vía de erradicación gracias a las vacunas. Pero ¿es efectivo invertir en la vacunación? La erradicación de la viruela supuso un coste de 100 millones de dólares hasta 1977 y permitió ahorrar 1.300 millones de dólares en tratamientos de esta enfermedad (OMS, 2013).

A nivel mundial, se traduce en evitar casi 6 millones de muertes anuales y que 750.000 niños padezcan enfermedades invalidantes. Si todos los países vacunaran al 90% de los niños menores de 5 años podrían prevenirse 2 millones de muertes anualmente; sin embargo, al no tener un alcance mundial, cada año 2 millones de personas fallecen por estas patologías prevenibles (OMS, 2010).

En la figura 3 aparece la mortalidad anual evitada por la vacunación en distintas enfermedades infecciosas y en la figura 4 los años de vida ganados gracias a la acción de las vacunas.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

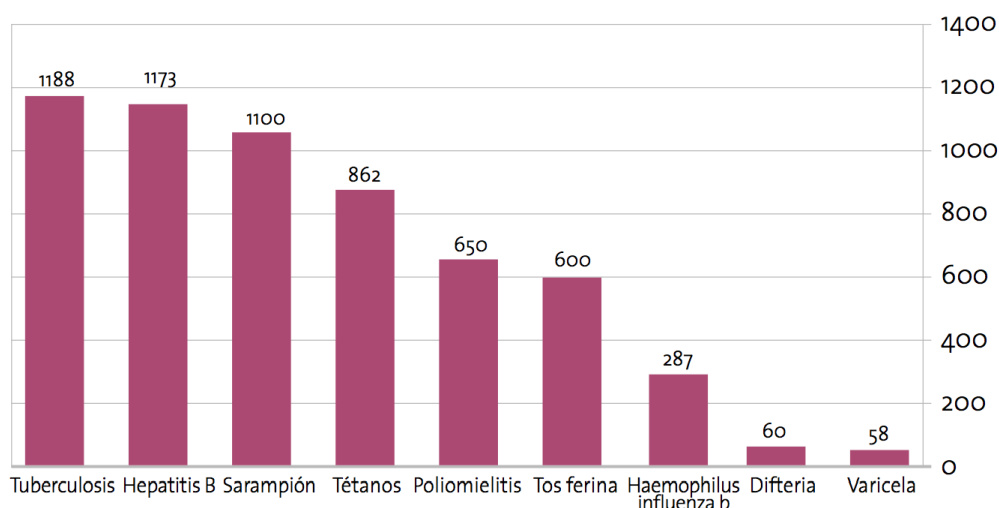


Figura 3: Muertes en miles evitadas anualmente en el mundo mediante la vacunación (Ehreth, 2003).

Las vacunas son una de las intervenciones sanitarias más eficaces y eficientes, evitan el gasto en tratamientos de enfermedades infectocontagiosas y de las consecuencias de éstas, como la incapacidad laboral, ingresos hospitalarios, número de consultas médicas, reducción de discapacidades a largo plazo, etc. (Bärnighausen T et al, 2014).

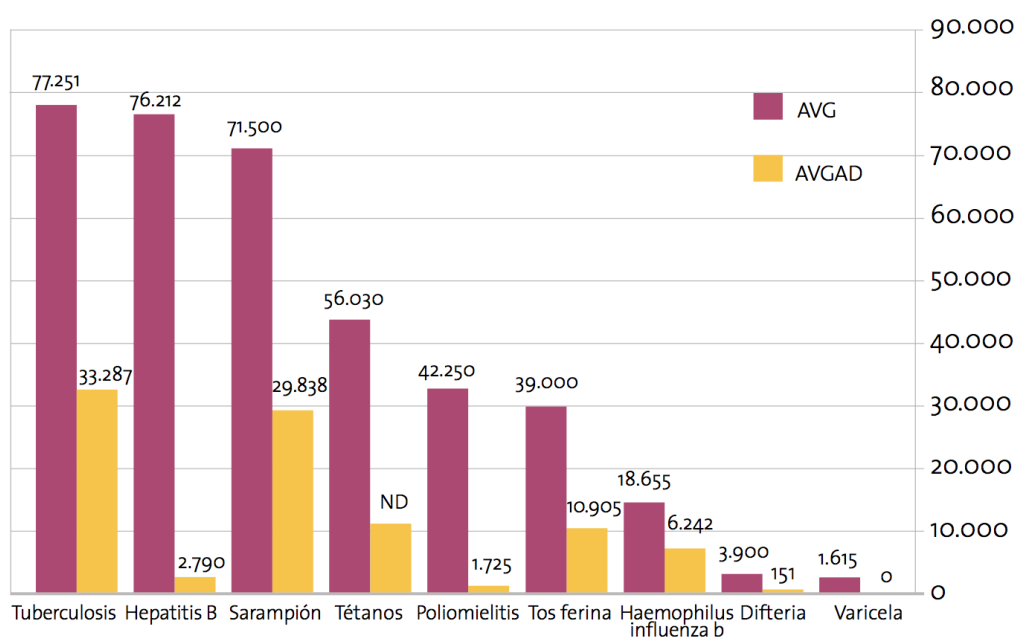


Figura 4: Años de vida ganados (AVG) y años de vida ganados ajustados por discapacidad (AVGAD) en miles gracias a las vacunas en el mundo. ND= no disponible (Ehreth J, 2003).

Los beneficios de esta inversión tienen un impacto en la salud individual y comunitaria, además de salvar vidas, aumentan la productividad, reducen la pobreza y favorecen economías más fuertes (Barrett S, 2004).

## 1.3 VIRUS GRIPE

### 1.3.1 Virología

La gripe es una infección aguda causada por el virus *Influenza*, pertenece a la familia *Orthomyxoviridae* y diferenciamos 4 tipos de virus: A, B, C y D. El virus *Influenza* tiene un tamaño de aproximadamente 0,1 micrómetros (figura 5), en su interior se encuentra el material genético.

Los virus A y B causan brotes y epidemias, en cambio el virus C provoca una enfermedad respiratoria leve y no desencadena epidemias. El virus *Influenza D* infecta principalmente al ganado y se cree que no puede causar enfermedad en el ser humano (CDC, 2017<sup>d</sup>).

Los virus A, B y C tienen una estructura similar, las partículas víricas poseen un diámetro de 80-120 nanómetros con forma aproximadamente esférica y un genoma de 7-8 fragmentos de ARN inverso.

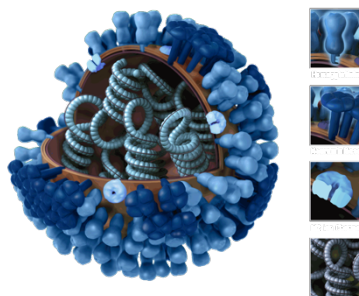


Figura 5. Virus *Influenza* (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades).

La nomenclatura general para el virus *Influenza* se realiza según sus componentes:

- El tipo antigénico: A, B...
- El huésped de origen: aviar, bovino, porcino, etc. No se da un huésped de origen para los virus de origen humano.
- Origen geográfico: Denver, Taiwán, etc.
- Número de cepa: 15, 7, etc.

- Año de aislamiento: 2009, etc.

Además, los virus *Influenza A* se clasifican en subtipos según sus antígenos, son dos proteínas de su superficie: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA), existen 18 subtipos de HA y 11 de NA y se denominan según sus diferentes combinaciones, por ejemplo *A/Hong Kong/5/68* (H3N2).

Los virus A son los patógenos más agresivos de los tres, su huésped natural son las aves, pero puede infectar a otras especies siendo capaz de causar epidemias, en la actualidad circulan los subtipos A (H1N1) y A (H3N2).

Los virus *Influenza B* no se clasifican en subtipos porque tienen una tasa de mutación de 2 a 3 veces inferior que el A, lo hacen en linajes o cepas e infectan a humanos y focas; por estas características la posibilidad de provocar una pandemia es muy reducida. Son menos patógenos y frecuentes que el virus A, en la actualidad circulan 2 virus B: *B/Yamagata* y *B/Victoria* (Nakagawa N et al, 2000).

Los virus C provocan infección en humanos y cerdos, son menos frecuentes que los dos anteriores y su clínica es más leve en humanos teniendo menor impacto en la salud pública (Zambon MC, 1999).

### 1.3.2 Patogenia

El virus de la gripe se adquiere a través de secreciones respiratorias de las personas con infección aguda por mecanismo directo, a través del habla, tos y estornudos sobre todo a través de gotitas de partículas grandes, mayores de 5 micras. También se transmite por contacto con superficies contaminadas con estos aerosoles (Mubareka S et al, 2009). Un paciente infectado puede transmitir la enfermedad desde 24 horas antes del inicio de los síntomas hasta una semana después o hasta 24 horas tras ceder la fiebre.

El virus de la gripe se une a la célula huésped mediante las HA que reconocen los receptores glucoproteicos de los ácidos siálicos de la membrana celular de las células epiteliales mucosas de la nasofaringe en mamíferos y del intestino en aves, induciendo en



## Introducción

estas células la introducción del virus mediante endocitosis. La especificidad de la unión HA con el ácido siálico es la principal razón por la que el virus *Influenza* aviar tiene mala transmisión entre humanos, en cambio el virus *Influenza* porcina se transmite mejor debido a la similitud entre el ácido siálico del tracto respiratorio humano y el porcino (Kasson PM et al, 2009).

El endosoma formado con el virus unirá su cubierta con la membrana vacuolar y se liberarán al citoplasma ARN vírico, proteínas accesorias y de ARN polimerasa formando un complejo que se transportará al núcleo celular. Allí la ARN polimerasa transcribirá copias complementarias del ARN inverso, aunque no se apreciarán virus en la célula pero su metabolismo estará dirigido por el ácido nucleico vírico con el objetivo de formar los componentes de los nuevos virus. A partir del ARN vírico se produce una copia de ADN gracias a la transcriptasa inversa y se inicia la transcripción que guiará la traducción generándose nuevas proteínas víricas, transcriptasa inversa y gluproteínas de la envoltura viral. Estas proteínas son secretadas mediante el aparato de Golgi a la superficie celular (como la HA y la NA) o al núcleo para fijarse al ARN vírico y formar nuevas partículas víricas, el genoma vírico está compuesto por ocho segmentos de ARN monocatenario.

Tras la síntesis de componentes víricos se genera una cápside que engloba el ARN vírico asociado a la transcriptasa inversa y posteriormente el virus se desplaza a la periferia celular y las glucoproteínas víricas se introducen en la membrana de la célula huésped. Los virus salen de la célula sin provocar la lisis mediante gemación.

El ARN inverso formada creará más genomas víricos, ARN polimerasa y otras proteínas que se ensamblarán en un nuevo virión que saldrá de la célula rodeado de fosfolípidos de la membrana y adquiriendo la HA y la NA, de esta forma podrá adherirse a nuevas células huésped. Una vez formadas y liberadas la nueva generación de partículas víricas la célula huésped muere (Wagner R et al, 2002; Nayak DP et al, 2004; Lakadamyali M et al, 2003; Marsh GA et al, 2007) (figura 6).

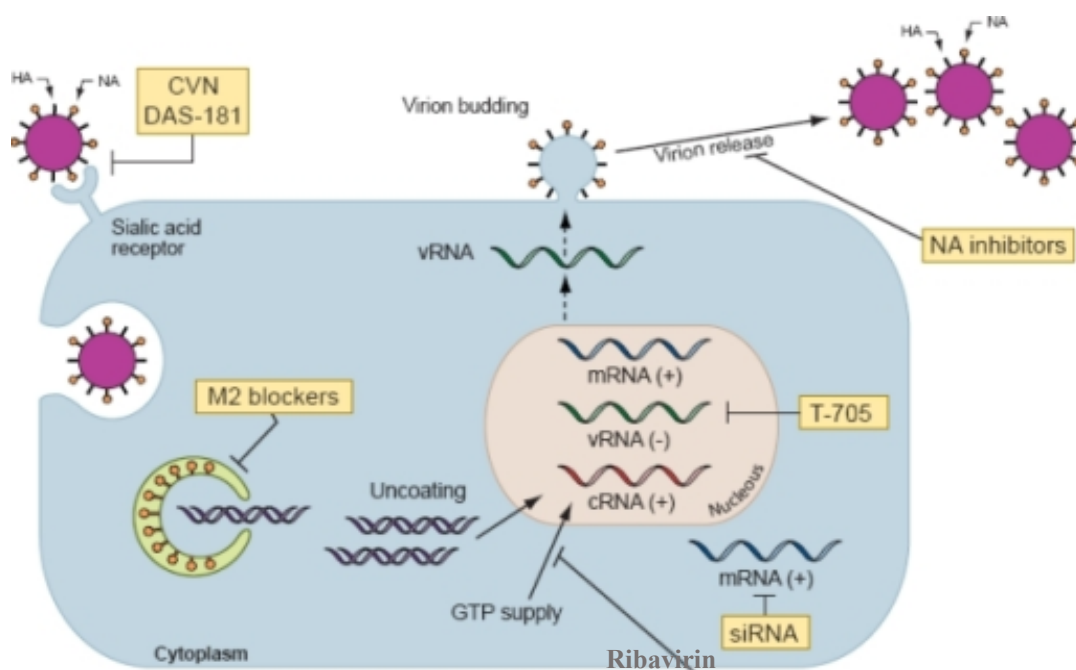


Figura 6. Replicación virus gripe (tomado de Govorkova EA y Webster RG, 2010).

En este proceso se producen mutaciones que conllevan la variación antigénica de los virus y dificultan la respuesta inmune, aproximadamente 1:1.000 nucleótidos tienen un error en su inserción por lo que prácticamente cada nuevo virus portará una mutación. La acumulación de mutaciones se denomina flujo antigénico y el proceso de reorganización se conoce como cambio antigénico, la aparición de estas mutaciones en el virus puede provocar una cepa más virulenta (Hilleman MR, 2002).

Por tanto, el inicio de la infección se produce en las células epiteliales mucosas de la nasofaringe originando la activación de la respuesta inmune innata o inespecífica mediante la liberación de citocinas y quimiocinas que movilizan las células de la respuesta inmune: monocitos, macrófagos, células dendríticas, leucocitos y células *Natural Killer*. La destrucción del virus se realiza a través de macrófagos y células dendríticas mediante productos derivados del oxígeno (anión superóxido, peróxido de hidrógeno...) y cambios en el pH. Se produce una tormenta de citocinas mediante la liberación de interleucinas, interferón (IFN), factor de necrosis tumoral, proteína inflamatoria de los macrófagos y proteínas de fase aguda. Además se media un proceso inflamatorio con un infiltrado de leucocitos, destrucción de células infectadas y aumento de citoquinas y prostaglandinas.

## Introducción

La estimulación de los receptores tipo Toll de las células de la respuesta inmune produce IFN que modula el paso a la inmunidad adaptativa o específica induciendo la proliferación de las células T memoria, inhibiendo la apoptosis de las células T, potenciando la secreción de IFN-gamma, la diferenciación de las células B a células plasmáticas y la activación de las células *Natural Killer*.

La respuesta inmune adaptativa es específica frente a un antígeno y desarrolla memoria, actúa mediante anticuerpos y células. En el caso de la gripe, los anti-HA evitan la unión de HA y ácido siálico neutralizando los virus y marcándolo para la opsonización; los anticuerpos anti-NA disminuyen la eficiencia de la liberación del virus de las células infectadas.

La inmunidad celular está mediada por los linfocitos T que producen interleucinas y citocinas proinflamatorias en sangre periférica. Para que éstos reconozcan el virus debe ser digerido por los macrófagos y las células dendríticas que actúan como células presentadores de antígenos y estimulan a los linfocitos T, se activan, proliferan y migran de los ganglios linfáticos al tracto respiratorio para destruir a las células infectadas formándose células de memoria. La eliminación del virus se consigue hacia el octavo día de la infección (Woodland DL y Randall TD, 2004; Sun J et al, 2009; Woodland DL y Scott I, 2005; Smith D, 2004).

Al inicio de la infección las células epiteliales de la mucosa del tracto respiratorio presentan cambios inflamatorios del núcleo y del espacio intracelular formando vacuolas, finalmente la célula se necrosa y se desprende quedando la capa basal del epitelio expuesta siendo incapaz de retener el moco, el virus se elimina por las secreciones respiratorias. Se inicia su regeneración a los 5 días con aspecto metaplásico que se normaliza a los 15 días.

Si se produce neumonía vírica se pierde el epitelio ciliado en la tráquea, bronquios y bronquiolos. Los alveolos pulmonares se edematizan e infiltran con tejido conectivo como respuesta inflamatoria, se produce neumonitis intersticial con infiltración leucocitaria. A medida que se obstruye el espacio alveolar, aparece una hipoxia progresiva, disminuye globalmente el oxígeno disponible para los tejidos provocando un deterioro funcional (Short KR et al, 2014; Woodland DL y Randall TD, 2004).

### 1.3.3 Gripe humana, aviar y porcina

La **gripe humana** es una infección vírica aguda que circula mundialmente, afecta a personas de cualquier edad y en poblaciones de alto riesgo puede ser causa de enfermedad

grave y muerte. Además, tiene una fácil transmisión, por todo esto se considera un grave problema de salud pública.

En los climas templados las epidemias estacionales se producen durante el invierno y en las zonas de clima tropical surgen durante todo el año con brotes más irregulares. Estas epidemias conllevan importantes repercusiones económicas tanto en los servicios sanitarios como en la productividad laboral, siendo la forma más eficaz de prevención la vacunación (Simonsen L et al, 1997).

La **gripe aviar** está causada por el virus *Influenza* de la cepa A, se encuentra de forma habitual en las aves acuáticas y puede infectar aves de corral domésticas, pero no suele infectar a los seres humanos. A pesar de esto se han detectado casos aislados de contagio en humanos, la mayoría de ellos habían estado en contacto directo con aves de corral infectadas u objetos contaminados. El problema reside en la posibilidad de mutación del virus adquiriendo la capacidad más eficiente de transmitirse entre humanos y pudiendo provocar una epidemia grave. En 1997 surgió en Hong Kong la gripe aviaria que dio casos esporádicos en humanos, alcanzándose en 2006 un nivel de alerta tres en riesgo de pandemia por la OMS (OMS, 2017; OMS, 2018<sup>c</sup>).

La **gripe porcina** se ha notificado con casos de infección humana en algunos países, han sido infecciones leves y no se han transmitido de persona a persona. Como los cerdos pueden infectarse con virus *Influenza* procedentes de huéspedes diversos (aves, humanos...) pueden facilitar la redistribución de los genes del virus *Influenza* y favorecer una nueva mutación que se transmita más fácilmente de una persona a otra o que sea capaz de provocar una enfermedad más grave.

Las cinco últimas epidemias del siglo XX han sido provocadas por el virus *Influenza* A:

- 1918-1919: virus A (H1N1) llamada la gripe española, es la pandemia más letal conocida con una mortalidad de 50 a 100 millones de personas, tantos como la peste negra. Se denominó así porque en España fue publicitada más que en el resto de las naciones debido a la censura de la primera guerra mundial.
- 1957-1958: virus A (H2N2), conocida como la gripe asiática que causó un millón muertes. Se inició en Pekín, se difundió mundialmente favorecida por el aumento de transporte y vuelos internacionales sumado a la mutación del virus *Influenza*.

## Introducción

- 1968-1969: virus A (H3N2) nombrada como la gripe de Hong Kong, se inició en China y siguió la misma difusión que la gripe asiática. Provocó 750.000 fallecimientos.
- 1977: virus A (H1N1) llamada la gripe rusa, fue una cepa similar a la de 1957-1958 por lo que la mayoría de los adultos ya tenían inmunidad. Por este motivo esta epidemia infectó principalmente a niños y a adultos menores de 23 años que no poseían inmunidad.
- 2009: virus A (H1N1), divulgada como la gripe A y declarada como pandemia por la OMS hasta agosto del 2010 de forma precipitada suscitando polémica. Esta nueva cepa fue nombrada inicialmente como gripe porcina, posteriormente por la OMS como gripe norteamericana y por la Unión Europea como nueva gripe. Tuvo una mortalidad baja, 19.000 fallecimientos. Se ha determinado que es un nuevo subtipo de virus *Influenza A* (H1N1) no detectado previamente en cerdos ni en seres humanos, contiene una mezcla de genes gripales porcinos, humanos y aviares (OMS, 2009<sup>a</sup>).

### 1.3.4 Estacionalidad de la gripe

La incidencia de la gripe muestra fluctuaciones estacionales en las regiones templadas a nivel mundial, consigue su mayor carga de mortalidad y morbilidad en invierno concentrando su actividad en estos meses, debido a esto existen dos temporadas de gripe: en el hemisferio norte de octubre a abril y en el hemisferio sur de mayo a septiembre. Su aparición está relacionada principalmente con la temperatura ambiental, la humedad y el estilo de vida de la población. Los brotes estacionales se inician de forma brusca alcanzando su mayor incidencia a las 2-3 semanas manteniéndose durante 6-8 semanas y descendiendo progresivamente, en la figura 7 observamos esta evolución en España en los últimos años (Vittecoq M et al, 2015).

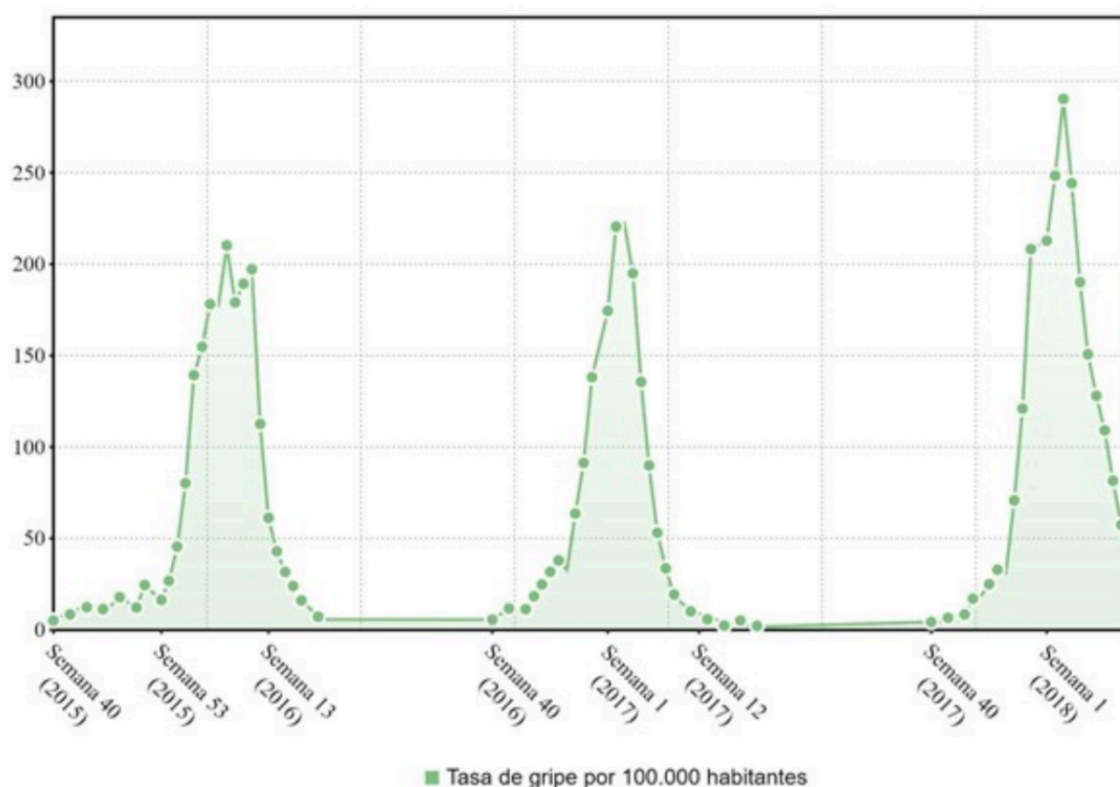


Figura 7: Evolución de los casos de gripe, por semanas en España (tomado de Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2018).

Se desconoce la causa de la estacionalidad de las epidemias de la gripe, hay diferentes hipótesis, una de ellas es que con el frío el virus sobrevive más tiempo en los fómites y la transmisión del aerosol es mayor en temperaturas por debajo de los 5°C y la baja humedad relativa. Otra hipótesis defiende que el contacto interpersonal en invierno es más estrecho y se reside más tiempo en las viviendas facilitando la transmisión del virus. Además se cree que las temperaturas elevadas en verano dificulta la transmisión de aerosoles (Dushoff J et al, 2004; Shek LPC y Lee BW, 2003).

Se desconoce el mecanismo por el cual subsiste la gripe entre las temporadas de enfermedad, se estudia que el reservorio podría ser humano con una prevalencia muy baja siendo epidemiológicamente indetectable o que el reservorio podría ser animal, sobre todo porcino (Lowen AC et al, 2007).

Por este motivo la OMS realiza las recomendaciones para la composición de la vacuna semestralmente para corresponder a cada hemisferio y se realiza la campaña de vacunación en nuestro hemisferio a partir de octubre garantizando un suministro adecuado de la vacuna

y optimizando el funcionamiento de la campaña (Yaari R et al, 2013; Van Noort SP et al, 2012; Ewing A et al, 2017).

### 1.3.5 Síntomas y complicaciones

Es una enfermedad respiratoria aguda de inicio brusco que cursa con fiebre acompañada de cefalea, mialgias, astenia, tos y secreción nasal. Algunos síntomas son más específicos de determinados grupos de edad, en los ancianos es frecuente la disnea y la expectoración, mientras que en niños lo es la otitis media y el dolor abdominal.

El periodo de incubación es de aproximadamente dos días y su duración entre una y dos semanas que puede prolongarse en pacientes inmunodeprimidos.

Las complicaciones son sobre todo respiratorias: neumonías, bronquitis, sinusitis, otitis..., empeoramiento de enfermedades crónicas como asma, Diabetes Mellitus (DM), cardiopatías, neumopatías... (Short KR et al, 2014) Existen descritos casos de complicaciones neurológicas, aunque son muy raras, como el síndrome de Reye y el síndrome de Guillain-Barré.

Cualquier persona puede infectarse, pero existe una población con más riesgo de presentar complicaciones graves, esta población está formada principalmente por personas mayores de 64 años, padecedores de enfermedades crónicas como el asma, DM, cardiopatías, neumopatías, inmunodeprimidos..., embarazadas, niños y profesionales sanitarios.

La **neumonía vírica gripal** es la menos frecuente y la más grave de las complicaciones neumónicas, suele presentar escasa expectoración, hipoxia y radiográficamente infiltrados bilaterales difusos peribronquiales que respetan la periferia del pulmón. Los pacientes cardiopatas, sobre todo con estenosis mitral, las personas con neumopatías crónicas y embarazadas padecen más frecuentemente esta complicación.

La **neumonía bacteriana secundaria** aparece tras una mejoría de dos días aproximadamente de la gripe aguda, reaparece fiebre, tos, expectoración purulenta y en la

radiografía se evidencia consolidación neumónica. Las bacterias más habituales son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*. Esta complicación aparece más comúnmente en personas con neumopatías crónicas, cardiopatías y en ancianos, suele responder favorablemente con antibióticos y tiene una mortalidad del 25% de los casos (Schwarzmann SW et al, 1971).

La **neumonía mixta** es de origen vírico y bacteriano, los pacientes pueden presentar un empeoramiento progresivo o tras una mejoría transitoria padecer los síntomas de una neumonía bacteriana. En los cultivos de esputo es posible aislar el virus de la gripe y una bacteria, en la radiografía de tórax pueden distinguirse una zona de consolidación y otros infiltrados dispersos. Es más frecuente en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas y cardiovasculares, su pronóstico es generalmente bueno (Torres A et al, 2015; Rothberg MB et al, 2008).

Otras complicaciones frecuentes son la **agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y del asma**. En los niños puede aparecer *crup*, sinusitis y otitis media.

Con una incidencia menor se presenta el **síndrome de Reye**, más probable en menores de 10 años, se caracteriza por encefalopatía de inicio brusco asociada a daño hepático, se inicia con malestar general, vómitos y alteración del nivel de conciencia. Tiene una mortalidad elevada entre el 20 y el 40% (Baldellou Vázquez A, 2003).

Se pueden producir afectaciones del sistema nervioso central como **mielitis transversa, encefalitis, meningitis aséptica y el síndrome de Guillain-Barré**, que tiene una incidencia baja, de 0.4-4/100.000 y se relaciona con virus gastrointestinales y respiratorios, es una neuropatía adquirida periférica y aguda (Vellozzi C et al, 2014).

Existen otras complicaciones desencadenadas por la gripe como **la rabdomiolisis y la miositis**, son poco frecuentes y pueden favorecer insuficiencia renal aguda debido al incremento de la creatinfosfocinasa que desencadena mioglobinuria.

Por último, los pacientes cardiopatas pueden aumentar las alteraciones en el electrocardiograma y desarrollar **pericarditis y miocarditis** (Estabragh ZR y Mamas MA, 2013).



### 1.3.6 Diagnóstico

El diagnóstico de la gripe es clínico, comprende los síntomas típicos como artromialgias, fiebre, malestar general... normalmente en un contexto de temporada gripal, ambiente epidémico familiar, etc. No es necesario hacer test de detección de la gripe en todos los pacientes, sólo se recomienda en aquellos casos en los que su resultado sea útil para tomar decisiones sobre el tratamiento y en aquellas situaciones que surja un brote de enfermedades respiratorias para determinar si el origen es el virus *Influenza*.

El **diagnóstico de laboratorio** se realiza mediante cultivo viral, pruebas serológicas, reacción en cadena de la polimerasa de transcripción reversa (RT-PCR) y ensayos de inmunofluorescencia en secreciones respiratorias de frotis nasal o faríngeo. Además, se puede realizar cuantificación de anticuerpos en sangre. Las pruebas serológicas son poco útiles en clínica, pero sí se utilizan en investigación. Existen unas pruebas de diagnóstico rápido, son las pruebas de detección de antígeno y ensayos moleculares, sus resultados se obtienen en 10-15 minutos y su coste es mayor que las anteriores.

La RT-PCR es la más específica y sensible con resultados a las 4-6 horas.

El cultivo viral no es una prueba de *screening*, se utiliza como vigilancia virológica, para confirmar resultados negativos de inmunofluorescencia y pruebas rápidas de detección de antígenos.

Para realizar estas pruebas deben recogerse las secreciones respiratorias los primeros 4 días de la infección ya que el virus de la gripe se encuentra en el frotis nasofaríngeo desde las primeras 24 horas tras la exposición, alcanzando el máximo de concentración entre las 24-72 horas posteriores y disminuyendo el quinto día.

La **sensibilidad y especificidad** de estas pruebas varía por múltiples factores: el tipo de prueba, el laboratorio, el tipo de muestra, el tiempo transcurrido desde el inicio de la infección... Las muestras nasales y nasofaríngeas tienen mayor rendimiento que el hisopado nasal y faríngeo. La mayoría de las pruebas de diagnóstico rápido tienen una sensibilidad entre el 50 y el 70% y una especificidad del 90%, los resultados falsos negativos son más comunes que los falsos positivos, su especificidad y sobre todo su sensibilidad son menores que en el cultivo viral y RT-PCR, por ello un resultado negativo en pacientes hospitalizados o

en un brote institucional debe confirmarse con un cultivo viral o RT-PCR (Reina J, 2001; Balish A et al, 2013; Ali T et al, 2004; Eiros JM et al, 2009; Ellis RW, 2002).

### 1.3.7 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la gripe se basa en la clínica y en el contexto epidemiológico en el que surge. En primer lugar deben descartarse otras infecciones respiratorias, el agente causal más frecuente es el rinovirus que produce **nasofaringitis o resfriado común**, su inicio es menos brusco que el de la gripe y sus síntomas son más leves cursando con rinorrea, tos... En cambio, la gripe causará mayoritariamente fiebre, astenia y artromialgias.

El **virus respiratorio sincitial** forma parte de las infecciones respiratorias más frecuentes, causa una clínica similar a la del virus de la gripe pero más leve, infecta principalmente a lactantes y niños y produce con frecuencia bronquiolitis. Cursa también en epidemias, predominantemente en invierno y además puede existir coinfección con el virus de la gripe (Jiménez Jorge S et al, 2016).

En el diagnóstico diferencial de gripe debe tenerse en cuenta también la **amigdalitis estreptocócica** que se distingue por exudados purulentos en amígdalas. También debe contemplarse la posibilidad de infección por **adenovirus** que se presentan con un inicio más progresivo y dolor faríngeo, y la **neumonía bacteriana** que presenta esputo purulento y no se resuelve espontáneamente, en la radiografía de tórax se evidenciará en la mayoría de estos casos una consolidación pulmonar.

Si la epidemia gripal aún no está establecida puede confundirse con infecciones por enterovirus y arbovirus que cursan con menos tos y más clínica digestiva: molestias abdominales, vómitos, diarrea... (Loubet P et al, 2017; Murphy P et al, 1996).

A pesar de que el tratamiento de los principales diagnósticos diferenciales de la gripe es también sintomático, es importante identificarlo para mejorar el enfoque del tratamiento y el pronóstico ya que la gripe cursa más fácilmente con complicaciones.

### 1.3.8 Tratamiento

El tratamiento de la gripe es **sintomático**, se recomienda hidratación oral abundante, antipiréticos y analgésicos como paracetamol, ibuprofeno... No son útiles los antibióticos ya que se trata de una infección vírica y no deben administrarse de forma profiláctica, a pesar de ello sigue existiendo un elevado uso inadecuado de antibióticos que conlleva un aumento del coste económico de esta enfermedad y la aparición de resistencias bacterianas (Esposito S y Principi N, 2018).

Además, existen fármacos antivirales, su uso es limitado y se dividen en dos grupos:

- **Amantadina y rimantadina:** son eficaces si se utilizan las primeras 48 horas, actúan contra la proteína M2 de los virus A y desarrollan rápidamente resistencia lo cual es un problema global grave. Tienen un 5-10% de efectos secundarios: ansiedad, insomnio, trastornos gastrointestinales... Además, la amantadina puede provocar graves efectos sobre el sistema nervioso, por este motivo sólo se debe pautar cuando las otras medidas fracasan (Jefferson T et al, 2008).
- **Zanamivir inhalado y oseltamivir oral:** son inhibidores de la neuraminidasa de los virus A y B y son más eficaces administrados en las primeras 48 horas. Se ha demostrado que acortan la duración de la gripe. El efecto secundario más frecuente de zanamivir es la reagudización de patologías pulmonares por lo que está desaconsejado en pacientes con asma o enfermedad pulmonar crónica. Hay que tener en cuenta que oseltamivir puede provocar alteraciones gastrointestinales, principalmente náuseas y vómitos (McNicholl IR y McNicholl JJ, 2001).

Actualmente en España están comercializados la amantadina, zanamivir y oseltamivir. Los criterios para su uso son:

- Pacientes hospitalizados
- Enfermos con patología grave basal o con complicaciones
- Personas que presenten mayor riesgo de tener complicaciones por la gripe
- Como profilaxis en sujetos de alto riesgo que no han podido vacunarse o en los que no se produce una respuesta adecuada de anticuerpos a la vacuna (Fica CA, 2001).

### **1.3.9 Pronóstico y mortalidad**

Predecir el pronóstico de la gripe está aún en desarrollo, cada temporada tiende a ser diferente debido a la mutación del virus. La gravedad de la gripe se relaciona directamente con la viremia de las secreciones, por lo que la replicación vírica es un mecanismo importante de esta enfermedad. La mayoría de los pacientes se recuperan en una o dos semanas, la población de riesgo tiene mayor probabilidad de presentar complicaciones como neumonía bacteriana, vírica... (CDC, 2017<sup>a</sup>).

Se estima que las epidemias anuales de la gripe causan 10 millones de enfermos y conllevan absentismo escolar e incapacidad temporal laboral de una semana aproximadamente con disminución de la productividad y saturación de centros sanitarios y hospitales.

De estos enfermos, 5 millones padecerán enfermedad severa, principalmente las personas con enfermedades subyacentes sobre todo cardiopatías y enfermedades pulmonares crónicas (OMS, 2018<sup>b</sup>).

Las estimaciones de la mortalidad por gripe son importantes para la toma de decisiones nacionales e internacionales de salud pública. Entre 250.000 y 500.000 personas fallecen mundialmente, más del 90% de éstas son pacientes mayores de 64 años y viven en las regiones más pobres del mundo. Los fallecimientos por gripe estacional son una estimación realizada mediante modelos matemáticos que usan datos de la mortalidad a partir de certificados de defunción y registros médicos por todas las causas de muerte y los comparan con las defunciones durante las epidemias gripales con datos de referencia de la mortalidad del resto del año, este razonamiento se basa en que el virus de la gripe contribuye al excedente de mortalidad durante la estación gripal.

Por el contrario, las defunciones por gripe pandémica notificadas por las autoridades nacionales y tabuladas por la OMS son aquellos casos confirmados mediante pruebas complementarias, no son estimaciones, pero no cuantifican con exactitud esta mortalidad ya que muchas de estas defunciones no se relacionan directamente con la gripe sino con las enfermedades subyacentes del paciente o no se realizan pruebas de diagnóstico. Además, los sistemas de registro civil son débiles o inexistentes en muchos países en desarrollo, la

## Introducción

muerte no se investiga ni se certifica por lo que indudablemente la mortalidad real es más elevada.

A nivel mundial la OMS realiza el Programa de Vigilancia de la Gripe analizando los datos epidemiológicos y virológicos, el Centro Europeo para el Control de Enfermedades coordina la Red de Vigilancia Europea de Gripe (European Influenza Surveillance Network [EISN]) y contribuye a la realización de recomendaciones y medidas para el control de la enfermedad. El Sistema de Vigilancia de la Gripe en España está integrado en el EISN y colabora con los objetivos generales internacionales de vigilancia de la gripe, funciona mediante redes de médicos centinelas y laboratorios generando semanalmente en la temporada de la gripe datos sobre la incidencia. Los médicos tienen la obligación en España de declarar determinadas enfermedades, una de ellas la gripe, a su comunidad autónoma que informa al Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2018).

Según los últimos datos en 2017 ha aumentado la mortalidad hasta 650.000 defunciones anuales según la OMS, esto ha elevado sus previsiones y alertas. En los países en desarrollo no se conoce detalladamente los efectos de las epidemias gripales, pero se estima que el 99% de las muertes de menores de 5 años con infecciones respiratorias inferiores están relacionadas con la gripe, África subsahariana tiene el mayor riesgo de mortalidad por gripe (Iuliano AD et al, 2017). Por este motivo es urgente aumentar los recursos para prevenir esta enfermedad.

### **1.3.10 Impacto económico**

La gripe es una de las enfermedades de mayor impacto epidemiológico a nivel global, por ello el estudio del uso de los recursos sociosanitarios y los costes generados por ella debería ser prioritaria; sin embargo la evidencia sobre sus costes es escasa y predominantemente se ha realizado en Estados Unidos. Los estudios disponibles evalúan los costes mediante modelos o simulación, o en poblaciones concretas, por ello los resultados son limitados (Anderson RM y May RM, 2018).

El impacto económico de la gripe reside tanto en la pérdida de productividad en relación al absentismo laboral, como en el gasto sanitario de atención en centros de salud y hospitales, ingresos, tratamiento médico y medidas preventivas (Garin O et al, 2011).

En EE. UU. los últimos estudios realizados calculan una media de 610.660 años de vida perdidos, 3,1 millones de días de ingresos hospitalarios y 31,4 millones de visitas ambulatorias, siendo los costes médicos directos anuales en dólares el equivalente a 8.400 millones de euros con una carga económica total anual aproximada de 70.000 millones de euros (Molinari NA et al, 2007; Nichol KL, 2003).

En España el estudio más reciente data de 2009 y estima un coste anual de 1.000 millones de euros, de estos unos 250 millones de gasto sanitario en hospitalizaciones, consultas del centro de salud (CS) y hospital, coste farmacológico... pero la mayor parte del gasto proviene de la disminución de productividad laboral y de años de vida perdidos como ocurre en EE. UU. (Garin O, et al, 2011; García A et al, 2016; Pérez-Rubio A y Eiros JM, 2018; Badia Llach X et al, 2006).

La mayor parte de la evidencia concluye que los costes por pérdida de productividad son mayores que los directamente asociados al uso de recursos sanitarios, siendo ambos significativos, aunque la distribución de los costes es asimétrica con valores más elevados en relación con los pacientes con comorbilidades o mayores de 64 años debido a su gasto sanitario. En la evaluación económica de medidas de prevención y tratamiento, la vacunación es la estrategia más costo-efectiva, recomendándose en todos los grupos de riesgo ya que reduce la incidencia de la gripe y su morbilidad, aumentando la esperanza de vida y disminuyendo el número de hospitalizaciones y el gasto de otros recursos sanitario como las urgencias (García Altés A, 2013; Pebody R et al, 2016; Castilla J et al, 2014; Schwarz Chávarri H et al, 2005).

### **1.3.11 Prevención**

#### **1.3.11.1 Vacunación**

La medida más eficaz para prevenir la gripe y sus consecuencias es la **vacunación**, su objetivo es disminuir su morbilidad, mortalidad y su impacto global en la población. Es especialmente importante en la población de riesgo ya que tienen más probabilidades de desarrollar complicaciones de la enfermedad (Manzoli L et al, 2005; Castrucci MR, 2018).

## Introducción

Las vacunas son más eficaces cuando la correspondencia entre los virus circulantes y los presentes en la vacuna es buena, el Sistema Mundial OMS de Vigilancia y Respuesta a la Gripe realiza un seguimiento de los virus de la gripe circulantes y actualiza la composición de las vacunas semestralmente (Gerdil C, 2003).

En la **población anciana** debido a la inmunosenescencia, menor respuesta del sistema inmune a los estímulos externos, es más probable la infección por el virus de la gripe; la vacunación en este sector además de evitar la enfermedad y limitar la transmisión, evita el 50% de las hospitalizaciones. La vacunación antigripal en las personas con patología crónica se asocia con una disminución del 60% de los ingresos hospitalarios, del 50% de los casos de enfermedad grave y hasta del 80% de los fallecimientos derivados de complicaciones gripales. Al disminuir la incidencia de la gripe las vacunas evitan las pérdidas de productividad relacionadas con la enfermedad, siendo intervenciones costo-efectivas (Castilla J et al, 2014; Nichol KL, 2003; Meltzer MI et al, 1999).

La vacuna de la gripe en **embarazadas** disminuye el riesgo de complicaciones en la madre por esta enfermedad, además mejora el resultado del embarazo debido a que la vacunación se asocia con un menor riesgo de talla baja por edad gestacional, parto prematuro y bajo peso al nacer. Su administración es segura, no se ha demostrado mayor riesgo de complicaciones en embarazadas ni en los neonatos respecto a la población general. Además el bebé adquiere la inmunidad gripal durante los primeros seis meses de vida (Legge A et al, 2014; Regan AK et al, 2016; Shakib JH et al, 2016; Vázquez Benítez G et al, 2016).

La vacunación del **personal sanitario** confiere protección indirecta a los grupos de alto riesgo y disminuye la transmisión de la gripe debido al elevado contacto del sector sanitario con la población. Es un punto clave en las estrategias de vacunación porque la propia opinión de este sector puede influir en el aumento de las coberturas vacunales de la población general (CDC, 2018; Navalón-Ramon E et al, 2016; Godoy P et al, 2015).

### 1.3.11.2 Medidas higiénicas

Aunque no son tan eficaces como la vacunación, disminuyen la transmisión del virus de persona a persona. Éstas son:

- El lavado de manos tras estornudar o sonarse, después de ir al aseo antes de comer...

- Taparse la boca y la nariz con un pañuelo desechable al estornudar y toser.
- No compartir vasos, cubiertos, toallas y aquellos objetos que hayan podido estar en contacto con saliva y secreciones respiratorias.

Está lejos de toda duda que la herramienta más importante contra la gripe es la vacunación (CDC, 2015; MSSSI, 2018).

## **1.4 VACUNA ANTIGRIPAL**

### **1.4.1 Composición**

La vacuna de la gripe es anual y está formada por 3 ó 4 virus inactivos, diseñada según los resultados de investigaciones que determinan qué virus tienen más probabilidad de diseminarse en la próxima temporada gripal. Esta composición se revisa anualmente y se actualiza a partir de los resultados de la temporada anterior. Para esta labor colaboran más de 100 países con centros nacionales de vigilancia de la gripe que envían virus representativos a los Centros de Referencia e Investigación de la OMS:

- Atlanta, Georgia, EE. UU. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, CDC);
- Londres, Reino Unido (The Francis Crick Institute);
- Melbourne, Australia (Victoria Infectious Diseases Reference Laboratory);
- Tokio, Japón (National Institute for Infectious Diseases);
- Pekín, China (National Institute for Viral Disease Control and Prevention).

Semestralmente la OMS realiza una conferencia con los directores de los centros colaboradores que revisan los resultados de vigilancia, laboratorio, estudios clínicos y la disponibilidad de los virus de la vacuna elaborando recomendaciones sobre la composición de la vacuna de la siguiente temporada. En febrero seleccionan los virus de la vacuna del hemisferio norte y en septiembre la del hemisferio sur, posteriormente cada país decide la constitución de su vacuna según estas indicaciones, excepto en Estados Unidos que lo hace la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) (CDC, 2017°).



## Introducción

Es complicado conseguir una buena producción de vacunas de la gripe, la mayoría se fabrican con virus cultivados en huevos de gallina por su fácil multiplicación en ellos y por ser un medio accesible. El virus elegido debe adaptarse en el laboratorio para ser usado con la finalidad de ser menos peligroso y de mejorar su producción, se mezcla con una cepa estandarizada de virus de laboratorio formando un híbrido que contiene en su exterior la cepa pandémica y en el interior la estandarizada. Posteriormente se somete a análisis para cerciorar que las proteínas exteriores son de la cepa pandémica, que es inocuo y que es capaz de reproducirse en los huevos de gallina. Este proceso tarda unas 3 semanas, paralelamente los centros colaboradores de la OMS preparan los reactivos estandarizados para cuantificar el rendimiento vírico y que se envasen las dosis correctas, esta fase dura unos 3 meses.

El virus híbrido que se recibe de la OMS a la fábrica se somete a pruebas para determinar las mejores condiciones de multiplicación en huevos, esta etapa tiene 3 semanas de duración. Cada huevo tiene entre 9 y 12 días de fecundación, el virus se inyecta en millares de estos y se incuban unos 2-3 días. En este proceso los virus pueden experimentar cambios genéticos denominados “cambios adaptados a huevos” y una parte de ellos pueden tener implicaciones antigénicas modificando la eficacia de la vacuna, esto se detectará en los controles. Tras la incubación se extrae la clara con millones de virus y se separan de ésta. El virus se destruye con químicos obteniendo las proteínas que se purifican obteniendo millares de litros de proteína vírica. En dos semanas se produce un lote de antígeno a partir de esta proteína, su tamaño dependerá de los huevos que se obtengan, se inoculen y se incuben.

Cuando los laboratorios de la OMS proporcionan los reactivos se inicia el control de calidad y se comprueba la esterilidad del antígeno a granel, su duración es de unas 2 semanas. Posteriormente el lote de vacuna se diluye hasta la adecuada concentración de antígeno y se envasa en frascos o jeringas etiquetados volviendo a someterse a controles de esterilidad, concentración de proteínas y bioseguridad mediante pruebas en animales (OMS, 2009<sup>b</sup>).

Es imprescindible antes de administrarse en la población la aprobación reglamentaria, varía según el país y puede llegar a exigir estudios clínicos, lo que enlentece su uso.

Un factor limitante de la vacuna es el tiempo, desde que se selecciona un virus hasta que está disponible la vacuna pasan unos 6-8 meses, debido a su constante mutación puede ocurrir que el virus circulante siga modificándose después de haber sido elegido y si este cambio es antigénicamente significativo podría conllevar que los anticuerpos que cree la vacuna no lo reconozcan y sea ineficaz para este virus. También puede ocurrir que un virus

aparezca sólo al final de la temporada gripal dificultando su obtención para las vacunas. Las nuevas tecnologías tratan de acelerar la fabricación de la vacuna controlando mejor los factores limitantes de ésta y mejorando su calidad y efectividad (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2018).

### **1.4.2 Funcionamiento de la vacuna**

La vacuna se administra preferentemente de forma intramuscular en el músculo deltoides, en la parte superior del brazo; también se puede administrar en la parte anterolateral del muslo si hay algún problema en el deltoides. Otra posible vía es la subcutánea pero disminuye la inmunogenicidad y aumentan los efectos adversos.

La vacuna genera en el organismo una respuesta inmunitaria a los antígenos de ésta desencadenándose la respuesta humoral y celular como vemos en la figura 8, se produce a las dos semanas los anticuerpos que proporcionan protección contra los virus de la gripe que contiene la vacuna, su duración es aproximadamente 6 meses (OMS, 2018<sup>b</sup>).

Además de su duración, otro factor limitante de la vacuna es la concordancia entre su composición y las cepas circulantes, debido a la variación antigénica del virus se producen pequeños cambios en el genoma viral que pueden llegar a acumularse formando virus antigénicamente diferentes que no sean reconocidos por los anticuerpos producidos por la vacuna. Por este motivo la composición de la vacuna debe revisarse y actualizarse según sea necesario, los virus que componen la vacuna se deciden el febrero anterior a la temporada gripal en el hemisferio norte según los resultados de vigilancia de la gripe, laboratorio, estudios clínicos y la disponibilidad de los virus de la vacuna. Su administración será anual antes del inicio previsto de la temporada gripal. Normalmente se comienza la vacunación antes de finales de octubre para que los pacientes estén cubiertos de forma adecuada durante la epidemia, cada temporada tiene una incidencia distinta de virus y sus subtipos, además de nuevas mutaciones, se calcula que los periodos de mayor actividad suelen ser entre diciembre y marzo. La vacunación debería seguir ofreciéndose mientras haya virus en circulación y puede alcanzar hasta finales de mayo (Ortiz de Lejarazu R y Tamames S, 2015; CDC, 2017<sup>b</sup>).

## Introducción

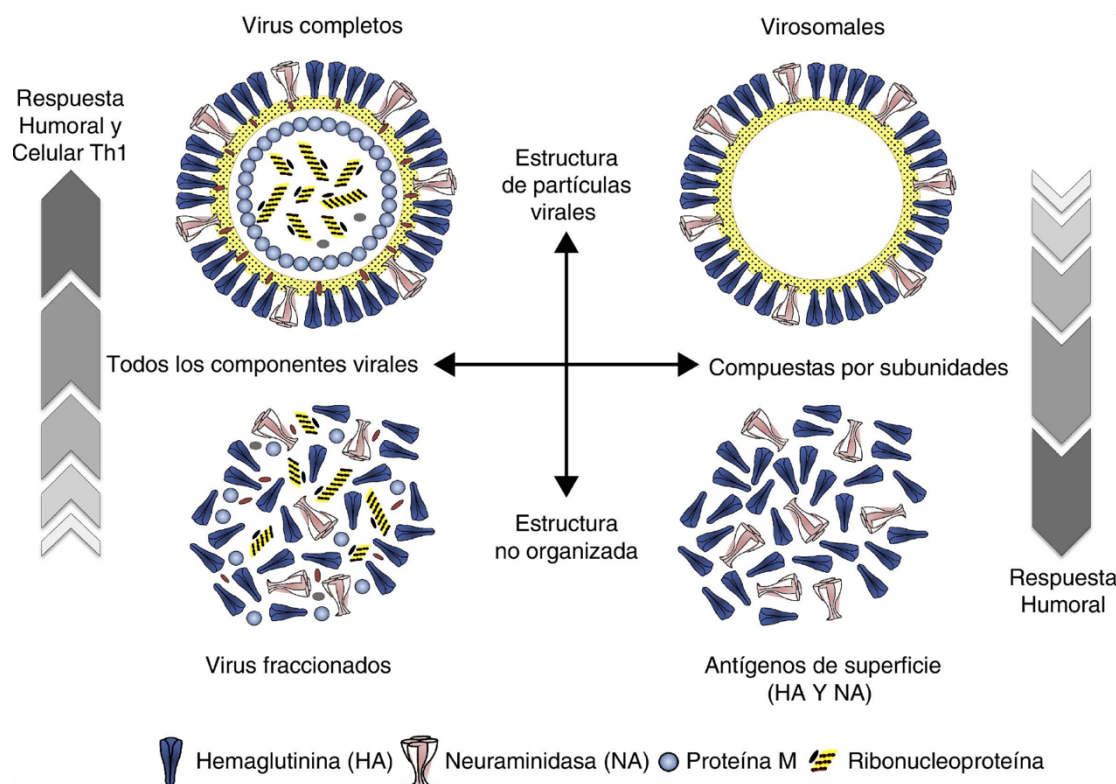


Figura 8: Inmunogenicidad y composición de las vacunas inactivadas (tomado de Ortiz de Lejarazu R y Tamames S, 2015).

En las personas mayores y en pacientes inmunodeprimidos la eficacia es menor que en la población menor de 64 años, en el caso de las personas mayores varía entre un 30 y un 60%, en cambio en el segundo caso suele ser entre un 70-90% eficaz. Esto se debe a la inmunosenescencia en los pacientes ancianos, el deterioro de sistema inmune con la edad; y en pacientes inmunodeprimidos se relaciona con la disminución de la inmunogenicidad, la capacidad del sistema inmune a reaccionar frente a un antígeno. A pesar de esto en la población anciana se ha objetivado una disminución del 80% mortalidad en los pacientes vacunados y del 50-60% de las hospitalizaciones, pero se precisan más ensayos clínicos controlados para estudiar la efectividad en la población geriátrica (Blanch Sancho JJ et al, 2017; Villena R, 2017; MSSSI, 2018).

En cada temporada gripal se debe determinar la efectividad de la vacuna como intervención de salud pública, estas estimaciones varían según el diseño del estudio, la población, las cepas virales de esa temporada, la cobertura vacunal...dificultando extrapolar los resultados (CDC, 2017<sup>b</sup>; Castilla J et al, 2014).

### **1.4.3 Efectos adversos**

El riesgo de que la vacuna de la gripe provoque un daño grave es ínfimo, pero como cualquier otro medicamento puede conllevar reacciones adversas severas.

#### **1.4.3.1 Efectos adversos muy frecuentes**

Los efectos adversos más frecuentes ocurren aproximadamente en el 10% de los casos, son:

- Cefalea
- Mialgias
- Dolor a la presión, eritema, edema, induración y prurito en la zona de punción
- Malestar general
- Astenia

#### **1.4.3.2 Efectos adversos frecuentes**

Las reacciones adversas que ocurren entre el 1% y el 10% de la población vacunada son:

- Sudoración
- Artralgias
- Fiebre
- Hematoma en el lugar de inyección

### **1.4.3.3 Efectos adversos poco frecuentes**

Aquellas que ocurren entre 0,1% y el 1% de los casos se consideran poco frecuentes, son:

- Linfadenopatías
- Mareo
- Somnolencia
- Nauseas
- Diarrea
- Enfermedad tipo gripal consistente en fiebre, malestar general, cefalea o mialgias

### **1.4.3.4 Efectos adversos raros**

Son aquellos con una incidencia entre el 0,01% y el 0,1%, constituyen:

- Reacciones alérgicas como edema facial, urticaria, prurito y eritema generalizado.
- Hipoestesia, parestesia, neuralgia, radiculitis braquial.

Estas reacciones alérgicas se deben a hipersensibilidad a los componentes de la vacuna, sobre todo a las proteínas del huevo.

Después de la vacunación es posible que se den falsos positivos en la serología del VIH, HTLV-1 y VHC mediante test ELISA, es una reacción poco frecuente y de corta duración, se atribuye a la respuesta específica de IgM. Para refutarlo debe usarse la técnica Western Blot (AEMPS, 2017; AEP, 2016).

Existen casos descritos de síndrome de Guillain-Barré en relación con la vacuna de la gripe, a pesar de que la relación es controvertida el riesgo atribuible en adultos varía de 2 a 5 casos por cada millón de vacunaciones (Diaz Olaizola C et al, 2016; Galeotti F et al, 2013).

### **1.4.3.5 Condiciones especiales**

La vacuna de la gripe puede administrarse en todos los trimestres del embarazo, a pesar de que existen más datos de su uso en el segundo, tercer trimestre y en el periodo de

lactancia no se han evidenciado efectos adversos graves (MSSSI, 2014; Fell DB et al, 2015; Regan AK et al, 2016).

#### **1.4.4 Indicaciones de la vacuna**

El objetivo principal de la vacunación es proteger a la población más vulnerable debido a que la gripe produce una morbilidad significativa en la población general siendo un problema de salud pública con elevados costes socioeconómicos. La OMS lo considera una medida costo-efectiva, por este motivo prioriza que los responsables políticos y planificadores de los programas sanitarios de todos los países dispongan de la información sobre los grupos de riesgo, carga de morbilidad y socioeconómica para organizar la temporada de vacunación anual y el margen temporal.

La OMS considera determinadas poblaciones como grupos de riesgo para contraer la gripe, son aquellas que tienen mayores posibilidades de exposición o vulnerabilidad a presentar complicaciones de la gripe, ingreso hospitalario o muerte. El primer grupo corresponde al personal sanitario y el segundo a embarazadas, menores de 5 años, mayores de 64 años y personas con enfermedades crónicas como cardiopatías, enfermedad renal, nefropatías, inmunodeficiencias, neumopatías y enfermedades metabólicas (OMS, 2018<sup>a</sup>).

La población de ancianos es la que presenta mayor riesgo de mortalidad respecto a la gripe, son por tanto, un grupo relevante para la vacunación a pesar de que en ellos las vacunas son menos eficaces que en los adultos más jóvenes, protegen al individuo y disminuyen la propagación de la gripe. La identificación de esta población suele ser compleja, requiere una buena planificación de estrategias vacunales y una inversión económica importante.

#### **1.4.5 Contraindicaciones de la vacuna**

Se considerará que la vacuna está contraindicada en:

- Personas que hayan tenido una reacción grave a la vacuna contra la gripe.
- Niños menores de 6 meses.
- Personas que presenten enfermedad moderada o grave infecciosa aguda, con o sin fiebre.

## Introducción

- Antecedente de síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas posteriores a haberse vacunado de la gripe.
- Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes o a cualquier componente que puede estar presente en cantidades de traza, como huevos, neomicina, formaldehído y octoxinol-9.

(AEMPS, 2017; Alguacil Ramos A, 2014).

### **1.4.6 Rechazos de la vacunación**

En los últimos años ha aumentado la preocupación por la seguridad de la vacuna de la gripe, en la mayoría de los casos de rechazo, son pacientes que no pertenecen al movimiento antivacunas anteriormente comentado, sino que por diferentes motivos no confían en la eficacia ni en la seguridad de la vacuna.

La negativa a la inmunización no se debe a razones científicas, se basa en concepciones erróneas sobre la vacunación de la gripe como la baja percepción del riesgo de enfermar, la falsa creencia de poca probabilidad de contagio, mayor preocupación por los efectos secundarios de la vacuna que por la enfermedad, la falta de conciencia sobre contagiar a la población de riesgo, las experiencias negativas previas con la vacuna como haber presentado fiebre tras la inmunización, síntomas catarrales... tanto personales como de familiares o conocidos (Torner N et al, 2016).

Las leyes jurídicas españolas no incorporan el deber de vacunación de forma explícita, por ello no es una obligación colectiva, no existe ninguna norma jurídica que establezca que los poderes públicos pueden exigir a sus ciudadanos ser vacunados. Sin embargo, la inmunización constituye la política de salud pública más eficaz actualmente en la prevención de enfermedades, el éxito de un programa de vacunación depende tanto de la cobertura vacunal como de los altos índices de aceptación de la vacuna, por ello es importante mejorar las estrategias de información sanitaria poblacional para disminuir el rechazo a la vacunación (Carrillo de Santa Pau et al, 2009).

### 1.4.7 Vacunas comerciales existentes

Actualmente las vacunas de la gripe autorizadas en España son las siguientes de la tabla 1 (AEMPS, 2018; CDC, 2017<sup>f</sup>):

Tabla 1: Vacunas antigripales comercializadas (elaboración propia).

Nombre comercial	Virus gripe (fraccionados, inactivados)	Características	Presentación
Afluria	<i>A/Michigan/45/2015 (H1N1)</i> <i>A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)</i> <i>B/Brisbane/60/2008</i>	Inactivada Fraccionada Trivalente	Jeringa precargada 0.5 ml
Vaxigrip	<i>A/Michigan/45/2015 (H1N1)</i> <i>A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)</i> <i>B/Brisbane/60/2008</i>	Inactivada Fraccionada Trivalente	Jeringa precargada 0.5 ml
Mutagrip	<i>A/Michigan/45/2015 (H1N1)</i> <i>A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)</i> <i>B/Brisbane/60/2008</i>	Inactivada Fraccionada Trivalente	Jeringa precargada 0.5 ml
Fluarix tetra	<i>A/Michigan/45/2015 (H1N1)</i> <i>A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)</i> <i>B/Brisbane/60/2008</i> <i>B/Phuket/3073/2013</i>	Inactivada Fraccionada Tetravalente	Jeringa precargada 0.5 ml
Chiroflu	<i>A/Michigan/45/2015 (H1N1)</i> <i>A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)</i> <i>B/Brisbane/60/2008</i>	Inactivada Subunidades Trivalente	Jeringa precargada 0.5 ml
Influvac	<i>A/Michigan/45/2015 (H1N1)</i> <i>A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)</i> <i>B/Brisbane/60/2008</i>	Inactivada Fraccionada Trivalente	Jeringa precargada 0.5 ml
Chiromas	<i>A/Michigan/45/2015 (H1N1)</i> <i>A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)</i> <i>B/Brisbane/60/2008</i>	Inactivada Subunidades Trivalente	Jeringa precargada 0.5 ml
Intanza 15 mcg	<i>A/Michigan/45/2015 (H1N1)</i> <i>A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)</i> <i>B/Brisbane/60/2008</i>	Inactivada Fraccionada Trivalente	Jeringa precargada 0.5 ml
Intanza 9 mcg	<i>A/New Caledonia/20/99 (H1N1)</i> <i>A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)</i> <i>B/ Malaysia/2506/2004</i>	Inactivada Fraccionada Trivalente	Jeringa precargada 0.5 ml
Fluenz tetra	<i>A/Michigan/45/2015 cepa similar a (H1N1)</i> <i>A/Hong Kong/4801/2014 cepa similar a (H3N2)</i> <i>B/Brisbane/60/2008</i> <i>B/Phuket/3073/2013</i>	Virus vivo atenuado Tetravalente	Suspensión para pulverización nasal 0.2 ml

Las vacunas inactivas pueden administrarse a cualquier edad a partir de los 6 meses y las de virus vivos atenuados están indicadas en personas sanas de 2 a 49 años y contraindicadas durante el embarazo. La mayoría de las vacunas son trivalentes, es decir,



## Introducción

contienen dos cepas tipo A (una del virus H1N1 y otra del H3N2) y una tipo B. En los últimos años se han comercializado las vacunas tetravalentes que incluyen además de las dos cepas tipo A, dos linajes del virus B, *Victoria* y *Yamagata*; éstas ofrecen mayor protección con un perfil de seguridad similar a la vacuna trivalente y sin modificaciones en los efectos secundarios (Ray R et al, 2017; García A et al, 2016; Greenberg DP et al, 2017).

Los CDC recomiendan el uso de la vacuna inyectable contra la gripe tanto la inactiva como la de virus atenuados y desaconseja el uso de la vacuna por pulverización nasal debido a que no está demostrada su efectividad. No existe preferencia de una vacuna sobre otra entre las autorizadas, en España cada Comunidad Autónoma elige la vacuna de la gripe, aunque existe una compra centralizada realizada por el Ministerio de Sanidad, la Comunidad Valenciana no se adhirió en la temporada 2017-2018 (CDC, 2017<sup>e</sup>; Ortiz de Lejarazu R y Tamames S, 2015).

### 1.4.8 Posición de la OMS

Desde 1973 la OMS da la recomendación formal de la composición de la vacuna basándose en la red de vigilancia global, a través de la Gestión Integral del Riesgo de Salud monitoriza la actividad gripal mundial y apoya las estrategias de prevención y control fortaleciendo las capacidades nacionales de vigilancia de la gripe, la respuesta a los brotes epidémicos, la cobertura vacunal y la preparación para una posible pandemia.

En 1999 la OMS publicó un documento de orientación sobre la preparación contra una pandemia de *Influenza* y una revisión de éste en el 2005, desde entonces la planificación de la preparación y la respuesta ante una pandemia ha evolucionado.

Las vacunas antigripales inactivadas están recomendadas por la OMS para mayores de 6 meses de vida y embarazadas, mientras las vacunadas atenuadas lo están para personas entre 2 y 59 años que no estén embarazadas. La OMS aconseja la vacunación anual para garantizar una óptima correspondencia entre las cepas vacunales y las cepas prevalentes esa temporada y unos niveles de anticuerpos adecuados ya que su duración como ya se ha mencionado, es de 6 meses aproximadamente (Plotkin SA et al, 2012).

La OMS propuso para la temporada 2017-2018 un **objetivo de cobertura vacunal** del 75% en la población de más de 64 años y del 40% en los profesionales sanitarios (OMS, 2019), sin embargo no se alcanzan estas cifras a nivel europeo, falleciendo 44.000 personas

anualmente por enfermedades respiratorias en relación con la gripe, de las cuales el 75% tienen más de 64 años. El 90% de los países europeos recomienda la vacunación durante el embarazo, pero sólo la mitad alcanza coberturas del 10%. En España la cifra de niños con patologías crónicas vacunados es muy baja, con peor incidencia en la población socialmente menos favorecida (Escosa García L et al, 2009).

Los países subdesarrollados no priorizan la vacunación principalmente por la limitación de la disponibilidad de la vacuna; en cambio los países con mejores recursos tienen también una mala cobertura vacunal relacionada con la falta de confianza en las vacunas y en las autoridades sanitarias, el escaso apoyo por parte de los profesionales sanitarios, el desconocimiento.

En 2007 se instauró el Reglamento Sanitario Internacional que facilita un marco de acción internacional para mejorar la respuesta a los sucesos de salud pública.

La OMS establece unos principios para la planificación ante una pandemia:

- Principios éticos para ayudar a tomar decisiones a los responsables políticos cuando surjan conflictos en relación con los derechos humanos
- Integración de una organización sostenible y una reacción nacional ante una pandemia
- Incorporación del rol de la sociedad incluyendo la actuación de empresas, comunidades, familias...

La OMS ha dispuesto unos fundamentos para establecer prioridades, normas de control, funciones y obligaciones de los trabajadores de los servicios sanitarios y la respuesta multisectorial ante la pandemia. Ha hecho especial hincapié en establecer medidas para el uso de antivirales a nivel nacional, administrar las reservas mundiales de estos medicamentos, desarrollar un procedimiento para su suministro rápido y aumentar su disponibilidad. En cuanto a las vacunas se establecen además medidas orientativas nacionales, se fomenta la caracterización de cepas vacunales para la producción de vacunas, se revisan las recomendaciones del uso de vacunas y se promueven directrices para su distribución con el fin de gestionar mejor las reservas internacionales.

Se enuncian recomendaciones para el control de las infecciones, bioseguridad en los laboratorios y manejo clínico de los pacientes tanto en centros de salud, establecimientos sociales y asistenciales. Se presta ayuda a las autoridades sanitarias nacionales para

## Introducción

determinar las estrategias de respuesta mediante listas de verificación, modelos de planes de preparación ante una pandemia, capacitación y ejercicios teóricos.

Respecto a la comunicación se instruye a las autoridades sobre los riesgos de transmisión, fuentes de contagio, seguridad personal de las posibles complicaciones gripales, etc.

Las limitaciones de la prevención de la gripe son la ausencia de un tratamiento efectivo contra el virus que además acorte el periodo de transmisibilidad de éste disminuyendo su capacidad de contagio y la escasa factibilidad del aislamiento para reducir su propagación. Por este motivo la OMS insiste en el refuerzo de los programas de prevención de la gripe mediante la vacunación para aumentar la incidencia de población de riesgo vacunada evitando así sus complicaciones (mortalidad, ingresos hospitalarios, consultas médicas, incapacidades temporales laborales...) y hace hincapié en la relación de la vulnerabilidad ante futuras pandemias y la baja cobertura vacunal (Jorgensen P et al, 2018). Además, la OMS insiste en la importancia de la vacunación del personal sanitario por su elevada exposición al virus en el entorno laboral, por su posible actuación como vector en la transmisión de la gripe a los pacientes y por su influencia positiva en la cobertura vacunal de sus pacientes (Queipo Herías Y et al, 2019; Muñoz Miralles R et al, 2019; Torner N et al, 2016).

La organización y planificación ante una pandemia requiere la participación tanto de los servicios sanitarios como de la sociedad, acerca de la planificación se asesora a los países sobre la contención de la gripe, se coordina la respuesta internacional, el suministro de recursos y la planificación de las medidas para la fabricación de las vacunas. Se facilita la evaluación de la transmisión de persona a persona, concreta la definición de casos para la notificación mundial, se coordina la recogida y análisis de muestras y cepas para el desarrollo de reactivos de diagnóstico, vacunas y estudio de la sensibilidad a los antivirales.

Para reducir la propagación de la pandemia se elaboran cepas vacunales actualizadas y se colabora con las autoridades nacionales para su distribución y recomendación.

Tras la temporada gripal se realiza seguimiento y evaluación de la situación mediante el análisis de los resultados de la vigilancia mundial para hacer frente a las repercusiones sanitarias y sociales a largo plazo y restaurar los servicios a sus funciones habituales (OMS, 2018<sup>a</sup>).

## 1.5 COBERTURAS VACUNALES NACIONALES Y POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS

### 1.5.1 Coberturas nacionales

En España la cobertura vacunal de la gripe en la población mayor de 64 años se ha mantenido estable durante los últimos años siendo del 56% entre 2013 y 2016 y en la temporada 2016-17 del 55,5% estando lejos del objetivo recomendado por la OMS del 75% para la temporada 2017-18 (OMS, 2019).

Tabla 2: Evolución de la cobertura vacunal (%) en los mayores de 64 años en España desde 2007-08 hasta 2016-17 (tomado de Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).

Temporada	Cobertura
2007-2008	62,3
2008-2009	65,4
2009-2010	65,7
2010-2011	56,9
2011-2012	57,7
2012-2013	57
2013-2014	56,2
2014-2015	56,2
2015-2016	56,1
2016-2017	55,5

Se destaca en la tabla 2, que en el transcurso de los siete últimos años la cobertura vacunal ha disminuido progresivamente un 10%, quizás debido al envejecimiento de la población, incrementándose el grupo de riesgo de personas mayores de 64 años pero sin variar las estrategias de vacunación.

### 1.5.2 Coberturas por Comunidades Autónomas

Como se observa en la tabla 3, las peores coberturas en la población mayor de 64 años según las distintas Comunidades Autónomas son las de Ceuta (26,5%), Melilla (33,4%) y Murcia (47,1%). La Rioja, Castilla y León y Cantabria obtuvieron las mejores cifras, 64%,

## Introducción

61,4% y 58,1% respectivamente. Entre las comunidades con más habitantes como Andalucía, Cataluña, Madrid y Comunidad Valenciana, es ésta última la que peores coberturas presenta, estando un 5.7% por debajo de la media nacional (tabla 3) (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2018).

Tabla 3: Cobertura de vacunación antigripal (%) en mayores de 64 años por Comunidades Autónomas (CC.AA.) en la temporada 2016-17 (tomado de Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).

CC.AA	Población	Vacunados	%
Andalucía	1.319.417	745.242	56,5
Aragón*	269.488	154.877	57,5
Asturias	251.887	138.517	55,0
Baleares**	162.126	76.673	47,3
Canarias	296.772	170.562	57,5
Cantabria	121.590	70.665	58,1
Castilla y León	597.392	366.541	61,4
Castilla La Mancha	367.147	211.003	57,5
Cataluña	1.379.277	748.258	54,3
C. Valenciana	917.799	457.163	49,8
Extremadura	220.553	121.420	55,1
Galicia	661.310	370.540	56,0
Madrid	1.079.912	616.476	57,1
Murcia	219.634	103.426	47,1
Navarra	120.701	68.745	57,0
Pais Vasco	478.971	277.374	57,9
La Rioja	63.219	40.471	64,0
Ceuta	9.526	2.526	26,5
Melilla	8.545	2.857	33,4
<b>TOTAL</b>	<b>8.545.266</b>	<b>4.743.336</b>	<b>55,5</b>

Aragón\*: coberturas 2014; Baleares\*\*: coberturas 2015.

### 1.5.3 Coberturas en la Comunidad Valenciana

De la población mayor de 64 años en la Comunidad Valenciana fue vacunada en la temporada 2016-17 el 49,8% siendo en la campaña anterior el 50,06%, habiendo usado un total de 705.498 vacunas. Teniendo en cuenta los grupos de riesgo, en la temporada 2016-17 se vacunaron 341.999 personas con patologías cardiorrespiratorias crónicas, siendo el grupo más vacunado, representando un 48,48% del total de vacunas administradas en la comunidad esa temporada. Se administraron 23.068 vacunas a los pacientes crónicos institucionalizados y a aquellos con trastornos metabólicos o inmunodeprimidos 103.569 dosis. Las mujeres embarazadas vacunadas fueron 11.358, suponiendo una protección del 36,43% de las

gestantes, muy por debajo del objetivo.

Se vacunó a 29.143 personas pertenecientes al personal sanitario (facultativos, enfermería, trabajadores de centros dependientes de la Conselleria de Sanitat...), con una cobertura del 48,64%, inferior al objetivo, a pesar de insistirse en la importancia de la vacunación en este grupo por ser personal de riesgo y por actuar en ocasiones como probable fuente de infección nosocomial. Son datos discretamente inferiores pero muy similares a los de la población de mayores de 64 años.

En cuanto a la distribución por sexos, el 45,47% de los vacunados fueron hombres en la temporada 2016-17 y el 54,53% mujeres. Referente a la edad, el 2,77% de las vacunas se administraron en menores de 15 años, un 32,28% en la población entre 15 y 64 años y el 64,78% a mayores de 64 años.

En la temporada 2016-17 el departamento 22 de Torreveija tuvo la menor tasa de cobertura vacunal de los mayores de 64 años de la Comunidad Valenciana con un 42,2%, en cambio el departamento 24 de Elche-Crevillente la mejor cobertura con un 65,22% (figura 9) (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016).

En la campaña 2016-17 el departamento de salud de la Comunidad Valenciana con mayor tasa de rechazo fue el número 13, que corresponde a Denia con una tasa de 593,92 x 104 dosis, seguido del departamento de salud número 20, correspondiente a Elche, con 476,27 x 104 dosis. El departamento de salud con menor tasa de rechazos fue el número 23 perteneciente a Manises, con una tasa de 9,25 x 104 dosis seguido por los departamentos 3 y 4 (La Plana y Sagunto respectivamente). Se atribuyeron estas diferencias principalmente a un sesgo de declaración de la información de rechazos.

## Introducción

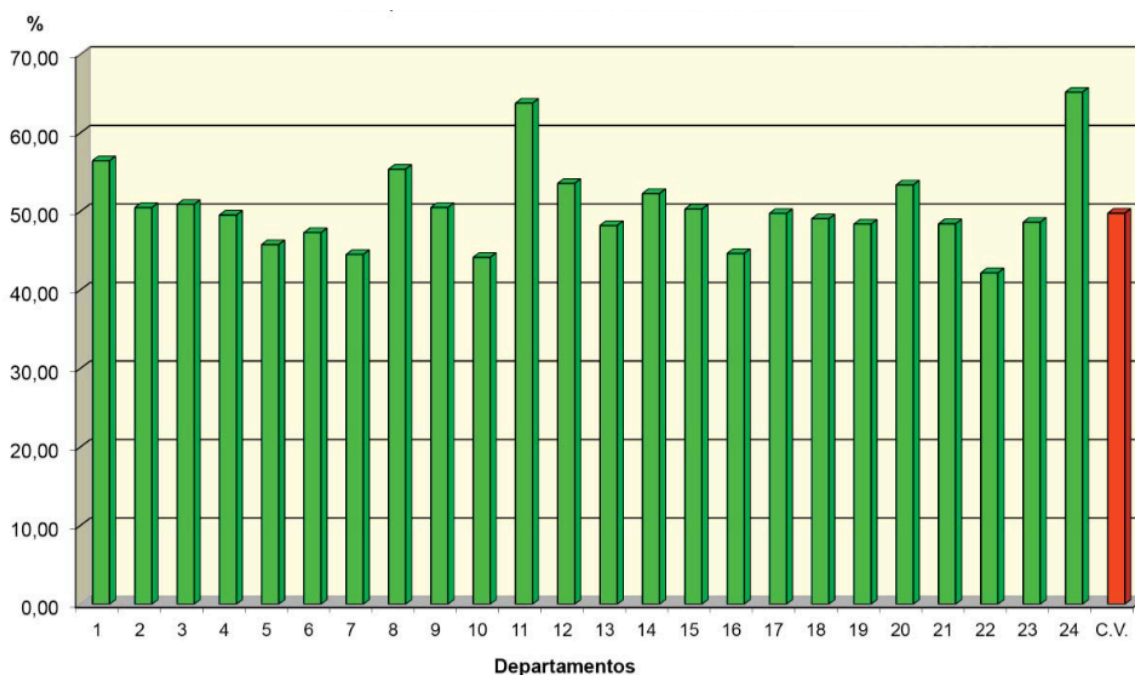


Figura 9: Cobertura vacunal en porcentaje en mayores de 64 años por departamentos de salud de la Comunidad Valenciana en la temporada 2016-17 (tomado de Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016<sup>b</sup>).

*Departamentos: 1: Vinaròs; 2: Castellón; 3: La Plana; 4: Sagunto; 5: Valencia, hospital Clínico Malvarrosa; 6: Valencia, hospital Arnau de Vilanova – Lliria; 7: Valencia, hospital La Fe; 8: Requena; 9: Valencia, hospital General; 10: Valencia, hospital Peset; 11: La Ribera; 12: Gandía, 13: Dénia; 14: Xàtiva – Ontinyent; 15: Alcoy; 16: Marina Baixa; 17: Alicante, hospital Sant Joan d'Alacant; 18: Elda; 19: Alicante, hospital General; 20: Elche, hospital General; 21: Orihuela; 22: Torrevieja; 23: Manises; 24: Elche- Crevillent; CV: Comunidad Valenciana.*

### 1.5.4 Coberturas en el Departamento de Salud Valencia-Hospital General

En el departamento de salud Valencia-Hospital General es el número 09 y en él está ubicado nuestro CS Fuensanta. La cobertura vacunal del departamento la temporada 2016-17 fue del 49,64%, con cifras en sus distintos centros de salud, que han oscilado entre el 45,95% y el 63,09%.

El CS Fuensanta con un 55,98% fue el segundo centro con mejor cobertura alcanzada.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

Tabla 4: Cobertura vacunal de la gripe (%) en mayores de 64 años por centros de salud del departamento de salud 09 de la Comunidad Valenciana en la temporada 2016-17 (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016. Informe de Salud nº 150).

Centros de Salud	Cobertura vacunal
Alaquas	51,30
Montserrat	46,23
Paiporta	48,13
Picaña	63,09
Picasent	52,87
Torrent I	49,08
Torrent II	47,98
Xirivella	50,22
Nápoles y Sicilia	47,93
Guillem de Castro	47,97
Gil y Morte (Valencia)	49,51
Pintor Stolz (Valencia)	45,95
Virgen de la Fuensanta (Valencia)	55,98
San Isidro (Valencia)	46,61

Con estos resultados tanto a nivel nacional, como por Comunidades Autónomas, y de una manera especial en los Departamentos de la Comunidad Valenciana y Centros de Salud del Departamento Salud Valencia-Hospital General, donde está ubicado nuestro centro de trabajo, tan alejados de los objetivos marcados por la OMS, se debe incidir en explorar y evaluar nuevas estrategias que permitan fomentar la vacunación para aumentar la tasa de cobertura.



## **1.6 CAMPAÑA VACUNACIÓN DE LA COMUNIDAD VALENCIANA**

### **1.6.1 Objetivos**

Epidemiológicamente el virus de la gripe es un problema de salud pública, anualmente infecta entre el 10 y el 15% de la población y es una importante causa de mortalidad en las personas mayores de 64 años.

La vacunación de la gripe constituye la principal herramienta para prevenir la enfermedad y sus complicaciones, la Generalitat Valenciana recomienda la vacunación en los profesionales sanitarios y a personas con factores de riesgo tanto por sus repercusiones sociales y económicas como por su beneficio sanitario. La vacunación en el personal sanitario es además, una estrategia indirecta para proteger a la población de riesgo, en la campaña de 2016-2017 la cobertura de sanitarios fue del 49% siendo de las más elevadas a nivel nacional pero siendo aún necesario mejorar.

El objetivo marcado por la Generalitat Valenciana se rige por las recomendaciones de la OMS que actualmente son del 65% en las personas mayores de 64 años y grupos de riesgo, las cifras alcanzadas en las campañas previas son bajas y se ha fijado como objetivo para el año 2020 un 75% en esta población (OMS, 2019). En la Comunidad Valenciana en los últimos años las coberturas vacunales de la gripe han estado estancadas siendo aproximadamente del 50% en mayores de 64 años y del 30% en los grupos de riesgo. Por este motivo, es necesario que se propongan nuevas estrategias que sean más efectivas en los grupos en los que esté indicada la vacunación antigripal (personas mayores de 64 años, población con enfermedades crónicas y profesionales sanitarios).

La Generalitat Valenciana indica la vacunación antigripal en (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016<sup>b</sup>):

- Personas mayores o igual a 60 años.
- Niño/as mayores de 6 meses y adultos con enfermedades crónicas cardiovasculares o pulmonares.
- Niño/as mayores de 6 meses y adultos con enfermedades metabólicas crónicas: DM, obesidad mórbida (índice corporal igual o superior a 40), insuficiencia renal, hemoglobinopatías, anemias, asplenia, enfermedades hepáticas, enfermedades

neuromusculares, inmunosupresión, disfunciones cognitivas (síndrome de Down, demencia...), infectados con virus de inmunodeficiencia humana.

- Personas que conviven en residencia, instituciones o centros que prestan asistencia a enfermos crónicos.
- Niño/as de 6 meses a 18 años que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico por la posibilidad de desarrollar síndrome de Reye tras la gripe.
- Embarazadas.
- Población que puede transmitir la gripe a personas con elevado riesgo de complicaciones:
  - Trabajadores de centros sanitarios.
  - Trabajadores de instituciones geriátricas o en centros de atención a enfermos crónicos.
  - Trabajadores en cuidados domiciliarios a personas de alto riesgo o ancianas.
  - Convivientes con personas de alto riesgo.
  - Trabajadores en servicios públicos esenciales como bomberos, instituciones penitenciarias, servicios de protección civil, fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado...
- Viajeros internacionales:
  - Personas que tienen mayor riesgo de complicaciones de gripe, por su edad o por su condición clínica especial, que no fueron vacunadas durante la temporada gripal, y que se dirigen a zonas tropicales en cualquier época del año o viajen al hemisferio sur entre los meses de abril a septiembre.
  - Personas que se dirijan a zonas de brote de gripe aviar altamente patogénicas y que puedan estar en contacto estrecho con aves.
- Personas que por su ocupación pueden estar en contacto con aves sospechosas o conocidas de estar infectadas por virus gripe aviar altamente patogénicos, sobre todo en tareas de control y erradicación de los brotes.
- Personas que viven o trabajan en granjas donde se han notificado o se sospechan brotes por virus de gripe aviar.

## **1.6.2 Campaña vacunal de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública**

La información facilitada por parte del profesional sanitario durante la atención médica es el principal factor influyente en la predisposición del paciente a vacunarse, en menor medida la comunicación desde los medios de comunicación y las redes sociales. Desde hace varios años la Comunidad Valenciana proporciona desde el entorno sociosanitario y laboral la vacuna de la gripe para que sobre todo la población de riesgo se vacune, no obstante debido a que la cobertura vacunal es inferior a las recomendaciones de la OMS se sigue trabajando en las estrategias de vacunación a nivel local e intersectorial. Estas estrategias pretenden favorecer la participación en el desarrollo de políticas favorables sanitarias y la educación. Es importante la sinergia entre los diferentes estamentos: atención primaria, salud pública, servicios sociales, responsables de las áreas socio sanitarias de los ayuntamientos y equipos directivos de los departamentos de salud. La alfabetización trata de proporcionar información comprensible y accesible adaptada a los diferentes niveles culturales de la población sobre las indicaciones y beneficios de la vacuna de la gripe.

Las estrategias utilizadas por la Comunidad Valenciana en las últimas temporadas están basadas en la evidencia científica para aumentar las coberturas vacunales, se pueden clasificar en informativas, de captación y de calidad (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016<sup>a</sup>).

### **1.6.2.1 Estrategias informativas**

Las estrategias informativas son las siguientes:

- Distribución de carteles informativos (figura 10) en lugares visibles en los diferentes centros de Atención Primaria, Atención Especializada, Hospitales y puntos de vacunación.



Figura 10: Cartel informativo de la campaña vacunal de Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública 2016 (tomado de Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016<sup>c</sup>).

- Disponibilidad de folletos digitales sobre la gripe y la vacuna en el portal cuídate (<http://cuidatecv.es/wpcontent/uploads/2013/10/GripeInmunodeprimidos1.pdf>).
- Información para los profesionales sanitarios en la web de la Generalitat Valenciana sobre el protocolo de la campaña vacunal y su desarrollo.
- Difusión de la información sobre la campaña de vacunación antigripal al colectivo de matronas mediante reuniones informativas.
- Ventana informativa o Banner de campaña de vacunación antigripal en página Web de la Conselleria de Sanitat.
- Ventana emergente al iniciar sesión en ABUCASIS dirigida a profesionales sanitarios sobre la campaña de vacunación en grupos de riesgo.
- Participación de las farmacias de la Comunidad Valenciana como agentes activos de promoción y fomento de la vacunación antigripal en la población de riesgo.

### **1.6.2.2 Estrategias de captación**

Las estrategias de captación se componen de:

- Elaboración de listados de la población de riesgo que se facilitan a los centros de Atención Primaria antes del inicio de la campaña vacunal.
- Envío de mensajes SMS desde SANITAT24 a las personas entre 18 y 59 años vacunados en la anterior campaña por pertenecer a grupos de riesgo.
- Envío de mensajes SMS a los profesionales sanitarios dados de alta en el Sistema de Información Vacunal (SIV) para recordarles que se vacunen.
- Captación activa y oportunista de profesionales del entorno hospitalario.
- Captación activa de los trabajadores de empresas adheridas al Programa de Empresas Generadoras de Salud que padecen algún factor de riesgo.
- Captación activa de residentes y profesionales sanitarios de las residencias de personas mayores adheridas a la Conselleria.

### **1.6.2.3 Estrategias de calidad**

Las estrategias de calidad se basan en:

- Registro de la vacunación en el SIV.
- Los pacientes que pertenezcan a varios grupos de riesgo se declararán al grupo de riesgo mayor.
- Los profesionales sanitarios que pertenezcan a algún grupo de riesgo se declararán como sanitarios en el SIV.
- Información semanal a los responsables de gestión de cada departamento de la información sobre coberturas vacunales alcanzadas.
- Registro de todos los movimientos de entrada/salida/cesión de vacunas en el Registro de Vacunas de Almacén (RVA).

A pesar de todas estas estrategias introducidas por parte de la Generalitat Valenciana en las últimas campañas vacunales, la cobertura de la vacunación antigripal se mantiene

estable en torno al 50%, muy por debajo de la propuesta de la OMS. Para mejorar las coberturas vacunales las estrategias más efectivas son aquellas realizadas de forma activa sobre los pacientes no vacunados y por el contrario, las estrategias menos efectivas son aquellas que difunden información de forma pasiva sobre los criterios de vacunación (Erbelding EJ et al, 2018; AEP y AEV, 2018). Así pues, es necesario estudiar nuevas vías de mejora para conseguir resultados superiores, redirigir los recursos sanitarios y disminuir el gasto secundario a la gripe.

### **1.6.3 Coste económico en la Comunidad Valenciana**

Las vacunas son de las intervenciones de salud pública más costo-efectivas, para la sociedad, las epidemias de la gripe suponen una carga socioeconómica muy importante, pero mediante la vacunación se consigue reducir su incidencia y la morbimortalidad asociada, aumentándose la esperanza de vida y la calidad de vida de la población. Además, disminuye el número de hospitalizaciones, consultas médicas programadas y urgentes, el tratamiento necesitado... Se consigue evitar la pérdida de productividad asociada a la gripe por las incapacidades temporales laborales.

La Conselleria de Sanitat Universal i Salut adquirió en la campaña de 2016-17 unas 750.000 unidades de vacunas con un coste de 2.578.730€ y para la temporada gripal 2017-18 un total de 750.000 dosis y 37.500 unidades extra con un gasto de 2.168.400€, de estas 750.000 un total de 570.000 fueron de virus fraccionados (Influvac®) indicadas en pacientes desde 6 meses de vida hasta 75 años, y 180.000 dosis de vacunas adyuvadas (Chiromas®) indicadas en personas mayores de 75 años e institucionalizadas. El coste de las dosis devueltas desde los diferentes Departamentos Sanitarios ha sido de 53.038,6€ en 2016-17, en cambio en 2015-16 el resultado fue peor con un total de 145.778,45€, de forma que si se hubieran utilizado la totalidad de las vacunas suministradas, la cobertura vacunal habría mejorado considerablemente.

Aunque la Consellería abastece de vacunas de forma centralizada a los distintos puntos de vacunación, se adquirieron mediante receta en la campaña 2016-17 un total de 737 vacunas con un coste de 4.978,5€, siendo el coste medio 6,75€ (frente a los 2,75 € que es el precio al que los adquiere la Consellería) siendo similares los resultados de la temporada anterior. Las vacunas suministradas a las diferentes empresas han tenido un coste de 95.091,2€, devolviéndose dosis por valor de 13.457,2€ y el de las inutilizadas 61,2€. En la

## Introducción

campana 2016-17 las Residencias Públicas dependientes de la Conselleria de Igualdad y Políticas inclusivas se realizó un coste en vacunas de 17.585,8€ y en las residencias privadas de 57.980,9€.

La adquisición del número de vacunas antigripales se realiza por varios procedimientos, o las Comunidades Autónomas realizan la compra individualmente o desde el Ministerio de Sanidad se lanza un concurso para realizar la compra centralizada, a dicho concurso pueden adherirse las Comunidades Autónomas que quieran. En mayo de 2017 la Comunidad Valenciana no formó parte del concurso, aunque sí lo hicieron la mayoría de las Comunidades (Aragón, Asturias, Baleares, Cantabria, Castilla y León, Castilla La-Mancha, Extremadura, Galicia, Madrid, Murcia, Navarra, La Rioja, además de Ceuta y Melilla).

Los costes de la gripe son debidos sobre todo a costes hospitalarios y de absentismo laboral, se incrementan entre los pacientes que forman parte de los grupos de riesgo. Anualmente la gripe tiene un impacto económico importante debido por un lado a la pérdida de productividad tanto de pacientes como de cuidadores, y por otro lado asociado al tratamiento médico precisado compuesto principalmente por antibióticos y analgésicos. En la población de riesgo suelen pautarse más antibióticos debido a las complicaciones de esta enfermedad, a la demanda del paciente de este fármaco a pesar de no estar indicado su uso y a la práctica de una medicina defensiva en la atención de este grupo poblacional por su mayor vulnerabilidad (Pérez-Rubio A y Eiros JM, 2018; Badia Llach X et al, 2006).

En la temporada 2016-17 se recibieron 55.593 de diagnósticos activos de gripe en la Comunidad Valenciana, de estos pacientes la mitad aproximadamente formaban parte de grupos de riesgo, los cuales tenían criterio para recibir la vacuna de la gripe. Se declararon 13.484 rechazos de vacunación sobre 705.693 dosis administradas, siendo la tasa de rechazo de 187,49 por 10.000 dosis.

En esta temporada se declararon 460 casos graves de gripe, siendo el grupo predominante el de mayores de 64 años con 337 casos y 63 defunciones. Se considera caso grave de gripe cuando se presenta un cuadro clínico compatible con gripe y requiere ingreso hospitalario por asociar neumonía, fallo multiorgánico, shock séptico o ingreso en UCI. El mayor número de casos se dio en personas con enfermedad cardiovascular con 158 casos, seguido de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y DM. Estos pacientes precisaron una estancia media hospitalaria de 9,3 días y estancia media en UCI 6 días (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016<sup>b</sup>).

## 1.7 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Como se ha comentado anteriormente, la gripe es un gran problema de salud pública a nivel mundial y que en poblaciones de alto riesgo puede ser causa de enfermedad grave y muerte. La medida más eficaz para prevenirla es la vacunación, es una de las intervenciones más costo-efectivas por su bajo coste reduciendo la incidencia de gripe y la morbilidad asociada. Además, disminuye las hospitalizaciones, las consultas médicas ordinarias y urgentes y el tratamiento pautado que en su mayoría son analgésicos y antibióticos; en estos factores reside la mayor parte del coste sanitario que genera la gripe en los mayores de 64 años (Anderson RM y May RM, 2018; Pérez-Rubio A y Eiros JM, 2018; Badia Llach X et al, 2006).

Sin embargo, tanto a nivel nacional como en las comunidades autónomas las coberturas vacunales de la gripe son muy inferiores a las cifras aconsejadas por la OMS en la población de riesgo de mayores de 64 años. Además, estas coberturas están estancadas desde hace años a pesar de las diferentes estrategias utilizadas para mejorarlas (OMS, 2019; Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2018). Para resolver este problema en las últimas temporadas de la gripe en la Comunidad Valenciana se han aplicado nuevas estrategias de tipo informativas, de captación y de calidad, pero a pesar de ello las coberturas vacunales siguen distantes de los niveles aconsejados (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016<sup>a</sup>).

Así, es indispensable investigar nuevas herramientas para mejorar la vacunación, se ha evidenciado que las estrategias más efectivas son aquellas con una metodología activa sobre la población de riesgo y no aquellas más pasivas centradas en difundir información (Erbelding EJ et al, 2018; AEP y AEV, 2018). Por ello, en este estudio se ha seleccionado como estrategia principal “Aquí te pillo, aquí te vacuno” que incide directamente sobre el paciente sin necesidad de hacer una búsqueda activa de la población no vacunada, aprovechando la asistencia por cualquier motivo a la consulta durante la campaña vacunal. De esta forma se pretende estudiar nuevas vías de mejora para conseguir resultados superiores, disminuir la morbilidad y los costes sanitarios.



## 1.8 CENTRO DE SALUD FUENSANTA-BARRIO DE LA LUZ

### 1.8.1 Generalidades

El CS Fuensanta (figura 11) inició su actividad en 1985, atiende a la población del barrio de la Fuensanta de Valencia, ubicado en una zona periférica de la ciudad con un nivel socioeconómico bajo. El barrio surgió tras la riada de 1957 como una necesidad social de las familias que se habían quedado sin hogar. Su nombre surgió en honor a la patrona de Murcia, la Virgen de la Fuensanta, en agradecimiento a la ayuda que ofrecieron los murcianos a los valencianos en aquella época (Web CS Fuensanta, 2017).

El CS pertenece al Departamento de Salud Valencia Hospital General, ubicado a 200 metros de éste. Es un centro de gestión pública y dispone de una web propia de servicios y participación de los usuarios y una web interna para la gestión de la organización. El centro obtuvo el Certificado Externo de Calidad (INACEPS) en 2009 y ese mismo año fue finalista nacional de la cuarta edición de los Premios Best in Class (Premios BIC) en la modalidad de Mejor Servicio de Atención Primaria.

En 2011 fue galardonado con el Premio a la Excelencia en la Modalidad en Atención Primaria en la quinta edición de los premios “Salud y Sociedad 2010 de la Consellería de Sanidad de la Generalitat Valenciana” y finalista de nuevo en la sexta edición nacional de los Premios BIC (APILAM, 2017). En 2012 consiguió la certificación 2D de Centros de Salud de la Iniciativa para la Humanización de la Asistencia al Nacimiento y la Lactancia (IHAN). En 2013 fue finalista de nuevo al premio “Mejor Centro de Atención Primaria” en la VIII Edición de los Premios BIC. Desde 2013 el CS realiza un programa comunitario de actividad física para personas mayores que le ha valido obtener el accésit de la Estrategia de Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad del Ministerio de Sanidad español en el ámbito sanitario. En 2014 se convirtió en el primer CS español que alcanza la acreditación Fase 4D de IHAN-UNICEF y recibió el IV Premi a la Sanitat de la Comunitat Valenciana otorgado por el grupo Sanitaria 2000. En 2015 se adjudicó el galardón a Mejor Centro Nacional de Atención Primaria de la décima edición de los Premios BiC (Blog de comunicación Valencia Hospital General, 2011). En 2016 ha recibido el “Premio López Trigo” por el desarrollo del Proyecto ACTIVA.



Figura 11: CS Fuensanta, Valencia (tomado de Wikimedia Commons, the free media repository).

El CS realiza actividades comunitarias de forma estable desde hace años, con 4 de los Centros de Personas Mayores (CPM) dependientes del Ayuntamiento de la ciudad de Valencia ubicados en esta zona de salud, como Sesiones interactivas de Educación para la Salud, Sesiones de ejercicio físico y yoga dirigidas por los propios pacientes mayores a los que previamente se les ha formado, Taller para cuidadores de pacientes con demencia, Charlas interactivas impartidas por profesionales del CS en los centros educativos-escolares de nuestra zona de salud dirigidas a los profesores, curso de parentalidad positiva impartido por el personal de Pediatría, talleres de lactancia materna y preparación al parto...

El CS Fuensanta es un centro docente desde 1986 de Médicos Internos Residentes (MIR) de Medicina Familiar y Comunitaria, desde 2010 de Enfermeros Internos Residentes (EIR) de Matrona y de Enfermería Familiar y Comunitaria.

Se involucra habitualmente en proyectos de investigación y es colaborador de distintas estrategias de salud de la Conselleria de Sanitat como el Plan estratégico de alimentación y ejercicio físico de la Comunidad Valenciana, es Colaborador del Proyecto de actividad física con el Ayuntamiento de Valencia y dirige la Estrategia de lactancia materna del Departamento de Salud-Hospital General.

### **1.8.2 Motivación para iniciar las estrategias en Fuensanta dados los resultados de coberturas**

Nuestro CS está acreditado para la docencia posgrado de Medicina y Enfermería Familiar y Comunitaria, cuyos profesionales son médicos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria, especialistas en Pediatría y diplomados en Enfermería. Varios profesionales son

## Introducción

tutores docentes de la especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria, poseen el grado de doctor, son miembros activos de sociedades científicas de Atención Primaria, integrantes y coordinadores de grupos de la Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria (SVMFyC) y tienen experiencia en publicaciones científicas en libros, revistas y comunicaciones a congresos autonómicos, nacionales e internacionales. Existe una buena colaboración por parte de todo el equipo e interés en seguir evolucionando, lo que favorece una continuidad de propuestas de los profesionales para continuar mejorando en los diferentes ámbitos sanitarios tanto de prevención primaria como secundaria (Web CS Fuensanta, 2017).

Anteriormente en el CS la campaña de la gripe se organizaba en base a la solicitud por parte del paciente de la vacuna, asignándosele una cita en la agenda de enfermería que tenía una capacidad de unos 50 pacientes por día. En 2013 se plantearon las posibles causas de la baja cobertura de la vacuna antigripal que alcanzábamos en las campañas vacunales, en 2012-13 fue aproximadamente un 51% (similar a la del resto de los centros de salud de nuestro Departamento), existiendo una diferencia significativa entre nuestras cifras y los objetivos recomendados por la OMS. Por este motivo, con todo el equipo, se analizaron varias posibles intervenciones: por un lado, se decidió acudir a los centros de mayores para vacunar allí “in situ” realizando una vacunación masiva de esta población de riesgo, y por otro lado se amplió la agenda de enfermería consiguiendo vacunar los mismos pacientes en menos tiempo. Como tercera intervención se decidió que en una de las consultas de medicina familiar se insistiera en la importancia de la vacuna de la gripe de forma sistemática a todos los pacientes que acudían a la consulta por cualquier motivo y que estuvieran incluidos en los grupos de riesgo, remitiéndolos a la consulta de enfermería para ser vacunados, mientras que en otra de las consultas se iniciara la estrategia de que el mismo médico vacunara en la consulta a todos los pacientes mayores de 64 años que estuvieran de acuerdo a pesar de que el motivo de su cita fuese otro (estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno”). Previa a la siguiente campaña vacunal (septiembre 2014) se realizó una sesión de equipo en el CS donde se expusieron los resultados preliminares parciales de las coberturas vacunales alcanzadas con cada una de las dos estrategias con el objetivo de favorecer la implicación del equipo.

Una cobertura vacunal inadecuada tiene repercusión tanto en la incidencia de la gripe como en la gravedad de ésta, suponiendo una importante carga socioeconómica. Las consecuencias de las epidemias gripales graves conllevan, por un lado, un coste económico sanitario significativo, de forma directa: aumento de hospitalizaciones, tratamientos médicos, consultas médicas urgentes... y de indirecta: el absentismo laboral, escolar, pérdidas de productividad y otros costes intangibles relacionados con el deterioro de la calidad de vida...

Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

Por este motivo en el CS se investiga para mejorar la cobertura vacunal principalmente en la población de riesgo.

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1 HIPÓTESIS

La vacuna de la gripe es la medida más eficaz para prevenir esta enfermedad y sus consecuencias, su objetivo es disminuir su morbilidad y mortalidad y reducir el impacto que produce en la población. Debido a las bajas tasas vacunales antigripales, tanto de nuestro centro como en el resto de la Comunidad Valenciana, con un estancamiento desde hace años de las coberturas anuales se exploran otras estrategias de las habituales para intentar mejorar dichas coberturas.

La hipótesis de partida de la presente tesis doctoral es: La implicación diaria del médico en aconsejar y vacunar a todos los pacientes mayores de 64 años que acuden a la consulta por cualquier motivo y que aceptan ser vacunados, la **estrategia “Aquí te pillo aquí te vacuno”**, instaurada en una consulta de medicina familiar del CS Fuensanta-Barrio de la Luz permitirá alcanzar las coberturas vacunales antigripales propuestas por la OMS para este grupo de edad.

### 2.2 OBJETIVOS

#### 2.2.1 Objetivo principal

El objetivo principal es analizar la evolución de la cobertura vacunal antigripal de las personas mayores de 64 años en el CS Fuensanta-Barrio de la Luz de Valencia según las distintas estrategias implementadas: “Aquí te pillo aquí te vacuno”, la estrategia de únicamente de insistir en la vacunación en la consulta y remitir a enfermería para ser vacunados y por último la sesión de equipo realizada en el CS para incentivar al personal sanitario a mejorar las coberturas vacunales.

#### 2.2.2 Objetivos específicos

1. Tras realizar una sesión de equipo del CS sobre los resultados preliminares parciales de las coberturas vacunales alcanzadas con la estrategia de insistir en la vacunación

- en la consulta y remitir a enfermería y la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” determinar la evolución de la cobertura vacunal de las cuatro consultas de medicina familiar antes y después de la presentación para analizar la influencia de esta presentación en la actitud de los médicos para mejorar las coberturas vacunales.
2. Valorar la influencia sobre la cobertura vacunal de los pacientes de cada consulta el hecho de que su médico se vacune anualmente o no y de la estrategia de que el médico insista sistemáticamente o no en la importancia de la vacunación.
  3. Valorar la influencia sobre la cobertura vacunal de la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” realizada en la consulta 2 a partir de la temporada de 2014 aunque de forma menos activa.
  4. Valorar la influencia de la estrategia del equipo de enfermería de acudir a los centros de mayores para administrar la vacuna de la gripe desde la temporada de 2014.
  5. Analizar las coberturas vacunales, tanto globalmente como por subgrupos de pacientes de riesgo (EPOC, diabéticos, insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y grupo de miscelánea) según la prevalencia de éstas, los fármacos crónicos y por cada una de las cuatro consultas evaluadas.
  6. Estimar el porcentaje de pacientes mayores de 64 años, adscritos a la consulta, que acuden a su médico por cualquier motivo durante el periodo vacunal.
  7. Valorar si existe algún grado de asociación (no de relación causal), determinando la incidencia de las infecciones respiratorias agudas y procesos gripales y su asociación con el estado vacunal antigripal de las personas mayores de 64 años, globalmente y por consultas.
  8. Evaluar el gasto farmacológico en antibióticos, así como la utilización de los recursos sanitarios tanto por urgencias hospitalarias, consultas de medicina familiar ordinarias y urgentes e ingresos hospitalarios originados por dichos procesos en la totalidad de los pacientes evaluados y en las distintas consultas de medicina familiar.
  9. Valorar el número de declaraciones informáticas epidemiológicas realizadas en las consultas por incidencia de la gripe en el sistema de información de la asistencia ambulatoria de la Agencia Valenciana de Salut de Abucasis (SIA - Gaia).
  10. Evaluar el porcentaje de pacientes que presentan la gripe a pesar de haber recibido la vacuna en cada temporada gripal.
  11. Analizar el tiempo medio por paciente que supone en la consulta: aconsejar la vacuna, administrarla y registrarla en el Registro Nominal de Vacunas del ordenador, así como

## Hipótesis y objetivos

el porcentaje de pacientes vacunados en la propia consulta médica con respecto al total de los vacunados.





### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio de intervención sin asignación aleatoria *antes-después* evaluado retrospectivamente que se ha realizado en el CS Fuensanta-Barrio Luz de Valencia.

Periodo de estudio: durante las campañas de la vacunación antigripal desde septiembre de 2010 a septiembre 2016, las estrategias se inician en la temporada gripal de 2013 pero se analiza la muestra desde 2010 para poder estudiar el estado vacunal y su evolución previo a las intervenciones.

Población diana: los pacientes mayores de 64 años desde 2010, adscritos al consultorio principal del CS Fuensanta-Barrio Luz (N=2.628 pacientes registrados en el SIP (Sistema de Información de Pacientes) a fecha 1/9/2015).

Población de estudio: se han elegido cuatro de las ocho consultas que constituyen el CS porque han sido atendidas de manera estable por los mismos profesionales durante todo el periodo de estudio manteniéndose así las estrategias aplicadas en cada una de ellas. Así, se seleccionaron en septiembre de 2015 todos los pacientes mayores de 64 años adscritos a cada una de ellas componiendo una totalidad de 1.229 sujetos.

#### **3.2 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL**

Al evaluarse la totalidad de los pacientes mayores de 64 años adscritos a cada uno de los cupos de las cuatro consultas incluidas en el estudio no se ha precisado el cálculo del tamaño muestral.

#### **3.3 SUJETOS A ESTUDIO**

Los participantes han sido pacientes mayores de 64 años de un CS urbano (Fuensanta-Barrio Luz) de la red de centros de la Agència Valenciana de Salut de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública.

Criterios de inclusión:

- Tener más de 64 años.
- Pertener a cualquiera de las cuatro consultas de medicina familiar incluidas en el estudio.
- Disponer al menos de un registro anual por haber acudido a la consulta de medicina familiar o enfermería, en la Historia Clínica Electrónica (HCE) de Abucasis en el periodo de estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no habían utilizado los recursos sanitarios del CS al menos una vez al año en el periodo de estudio.
- Pacientes que no habían estado adscritos a nuestro centro durante la totalidad del periodo de estudio.
- Pacientes que habían cambiado de médico a lo largo del periodo evaluado.

### 3.4 ESTRATEGIAS EVALUADAS

En la campaña vacunal 2013-2014 se implantaron dos estrategias vacunales en dos consultas de medicina de familia, se compararon los resultados de estas consultas con otras dos del mismo centro en las que no se realizó ninguna intervención.

- Consulta 1: Durante toda la campaña vacunal de la gripe el médico a **todos** los pacientes mayores de 64 años que acudieron con cita previa a la consulta, tras atender el motivo por el cual acudían, les preguntó su estado vacunal, les explicó la indicación de la vacuna de la gripe y les ofreció la posibilidad de vacunarse. Si aceptaban **se vacunaban en ese momento** por el propio médico y se registraba en Abucasis. El médico de esta consulta se vacunaba anualmente de la gripe.
- Consulta 2: Durante toda la campaña vacunal de la gripe el médico a **todos** los pacientes mayores de 64 años que acudieron con cita previa a la consulta, tras atender el motivo por el cual acudían, les preguntó su estado vacunal, y **les explicaba su indicación en ellos**. Si estaban de acuerdo **les remitía a solicitar cita para la consulta de enfermería** donde eran vacunados. El médico de esta consulta se

## Metodología

vacunaba anualmente de la gripe.

- Consulta 3: El médico se vacunaba de la gripe anualmente, pero no insistía a sus pacientes de forma sistemática en la conveniencia de la misma.
- Consulta 4: El médico **no** se vacunaba de la gripe anualmente, ni insistía, en la conveniencia de ésta, sistemáticamente a sus pacientes.

En septiembre de 2014 (antes de la campaña 2014-2015) se realizó una sesión clínica en el CS sobre la “Actualización de la vacuna antigripal y explicación de las estrategias vacunales” con la presentación de resultados preliminares parciales.

En la temporada gripal de 2013 se inició otra estrategia, el equipo de enfermería acudió a los 3 centros de mayores que pertenecen al CS y vacunaba a los pacientes que estaban de acuerdo, contabilizándose para el estudio aquellos que pertenecían a las cuatro consultas seleccionadas.

### **3.5 VARIABLES A ESTUDIO**

Las variables se han recogido mediante la extracción de datos de la Historia Clínica Electrónica de Abucasis (es el sistema informático ambulatorio utilizado en la Comunidad Valencia en Atención Primaria y Especializada), Pangea (es el sistema informático utilizado en el Consorcio del Hospital General Universitario de Valencia, al que está adscrito el CS Fuensanta-Barrio Luz, para registrar la información clínica y administrativa de cada paciente), y del Registro Nominal de Vacunas (es un registro informático, fundamentado en una base de datos poblacional donde constan las vacunas administradas a cada persona).

#### **1.- Variable principal**

- Estado vacunal anual contra la gripe desde la campaña 2010-11 hasta la de 2015-16.
- Consulta de medicina de familia a la que pertenece el paciente.

#### **2.- Variables sociodemográficas**

- Edad (calculada en septiembre de 2015)
- Sexo

### 3.- Variables clínicas

- Comorbilidades del paciente, considerando las siguientes enfermedades crónicas:
  - Enfermedad Pulmonar Obstructiva (EPOC)
  - DM
  - Enfermedad cerebrovascular (ECV)
  - Cardiopatía isquémica (CI)
  - Grado Insuficiencia Renal Crónica
  - Grupo miscelánea:
    - Inmunodeprimidos por fármacos, virus inmunodeficiencia humana, virus hepatitis C, asplenia, trasplantes de órganos sólidos.
    - Índice de masa corporal  $>40 \text{ kg/m}^2$
    - Enfermedades neuromusculares graves, demencia, deterioro cognitivo, síndrome Down...
- Año de diagnóstico de cada patología crónica registrado en la Historia Clínica.

### 4.- Variables de utilización del sistema sanitario

- Número de consultas al **médico** por: **gripe**, bronquitis aguda, reagudización EPOC, faringitis aguda con fiebre, infecciones respiratorias agudas con fiebre en los periodos de la campaña vacunal de cada año (octubre–marzo) y en el resto del año, tanto las realizadas en el CS como en otros estamentos sanitarios: urgencias en Atención Continuada, urgencias hospitalarias...
- Número de fármacos crónicos pautados anualmente registrados en 2015 en cada paciente en su Historia Clínica.
- Número de **ingresos** hospitalarios relacionados con procesos gripales, tratamiento, pruebas complementarias realizadas (radiografías tórax, TAC, gasometría arterial...).
- Número de consultas por **cualquier motivo** a su **médico** durante el periodo de la campaña vacunal de cada año.
- Número de consultas por **cualquier motivo** a su **enfermero/a** durante el periodo de la campaña vacunal de cada año.

- **Gasto** estacional y anual en **antibióticos** prescritos relacionados con los procesos respiratorios mencionados, calculado según el precio de los fármacos establecido durante el año 2015.

## 5.- Variables complementarias

- En la consulta 1 también se determina el personal que ha realizado la vacunación (médico o enfermera) para diferenciar aquellos pacientes detectados por el médico y vacunados en el momento.
- Registro del tiempo medio empleado en la consulta médica 1 para explicar al paciente la conveniencia de vacunarse de la gripe, vacunarlo y registrar cada vacuna en el sistema informático.

## 3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha creado una base de datos informáticos con la información obtenida de los individuos (internamente se realiza una recodificación del número SIP de manera que todo dato personal quede anónimo) revisados por dos investigadores como control de calidad.

Tras introducir, depurar y codificar los datos, se han analizado con ayuda del software estadístico IBM SPSS v24. En una primera etapa se han obtenido los estadísticos descriptivos de las variables continuas y categóricas con el fin de conocer y de resumir las características de la muestra. Se han realizado comparaciones de medias y de porcentajes de variables cualitativas y cuantitativas para conocer asociaciones entre variables. A partir de algunas variables continuas originales, se han creado otras variables secundarias categóricas a partir de las medianas, o de convenientes n-iles. Para la estimación de diferencias de las medias entre dos grupos independientes se ha utilizado el test de la t de Student previa determinación de la homogeneidad de las varianzas mediante el test de Levene, y el test ANOVA para la comparación de medias de más de 2 grupos. Las diferencias en la prevalencia de las frecuencias en la comparación de variables cualitativas se analizaron con el test de Chi-Cuadrado. Cuando no se cumplía el principio de normalidad, en la comparación de proporciones se realizaron análisis no paramétricos para K muestras independientes de Kruskal-Wallis, y posteriormente las U de Mann Whitney para las comparaciones dos a dos para estimar las diferencias de proporciones. La normalidad de las variables se ha

comprobado mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y gráficas de distribución de frecuencias. Cuando la variable original no ha mostrado una distribución normal, se han aplicado transformaciones matemáticas (logaritmo, raíz cuadrada, potenciación al cuadrado, etc.) para conseguir la normalidad. El grado de asociación entre dos variables se ha estimado mediante técnicas de regresión lineal simple, incluyendo el control de potenciales variables de confusión. Mediante la regresión logística simple se han estimado los riesgos (Odds Ratio) asociados a cada una de las variables estudiadas. En todos los modelos ajustados se ha verificado siempre que se cumplen los requisitos previos aplicando los test de control correspondiente.

### **3.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

La recopilación de datos se ha realizado mediante los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki (Asamblea Médica Mundial), en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos, los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Se ha realizado este proyecto según lo dispuesto en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia el 30 de septiembre de 2016, protocolo LBL-VAC-2016-01 y por la Comisión Técnica Reguladora del Acceso a la Información del Sistema de Información de Asistencia Ambulatoria de la Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública el 27 de abril de 2018 con número de referencia SD1772.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Población estudiada

#### 4.1.1 Características generales

Durante el periodo de 2010-2016 se han reclutado del CS urbano Fuensanta-Barrio la Luz, de la ciudad de Valencia, los pacientes mayores de 64 años de 4 de las consultas de Atención Primaria del centro, un total de 1.229 pacientes excluyéndose 35 según los criterios establecidos:

- Pacientes que no habían utilizado los recursos sanitarios del CS al menos una vez al año en el periodo de estudio.
- Pacientes que no habían estado adscritos a nuestro centro durante la totalidad del periodo de estudio.
- Pacientes que habían cambiado de médico a lo largo del periodo evaluado.

Nos centramos en esta población ya que son el principal criterio de vacunación según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La muestra final está compuesta por 467 hombres (39%) y 727 mujeres (61%), la edad media de la población total es de  $77,3 \pm 8,0$  años, siendo la de los varones  $76,0 \pm 7,8$  y la de mujeres  $78,2 \text{ años} \pm 8,1$  ( $p < 0,001$ ). La distribución de pacientes de cada una de las cuatro consultas de Atención Primaria estudiadas es similar. El cupo 1 está constituido por 251 pacientes mayores de 64 años, 101 hombres (40,2%) y 150 mujeres (59,8%), es el grupo en el cuál se realiza la intervención. En este cupo el médico se vacuna anualmente de la gripe. El cupo 2 está formado por 334 personas mayores de 64 años, 127 hombres (38%) y 207 mujeres (62%). En este cupo el médico se vacuna anualmente de la gripe. El cupo 3 está comprendido por 312 pacientes de más de 64 años, 118 hombres (37,8%) y 194 mujeres (62,2%), en este cupo el médico se vacuna anualmente de la gripe. El cupo 4 está formado por 297 personas mayores de 64 años, 121 hombres (40,7%) y 176 mujeres (59,3%). En este cupo el médico no se vacuna anualmente contra la gripe.

### 4.1.2 Prevalencia patologías crónicas

A continuación se muestra en la figura 12 la prevalencia de enfermedades crónicas en la muestra total al inicio y al final del estudio. Además, en la figura 13 se refleja la evolución de la prevalencia de enfermedades crónicas en porcentaje de cada cupo de pacientes al inicio y al final del estudio, no se disponen de datos sobre ERC ni miscelánea de 2010.

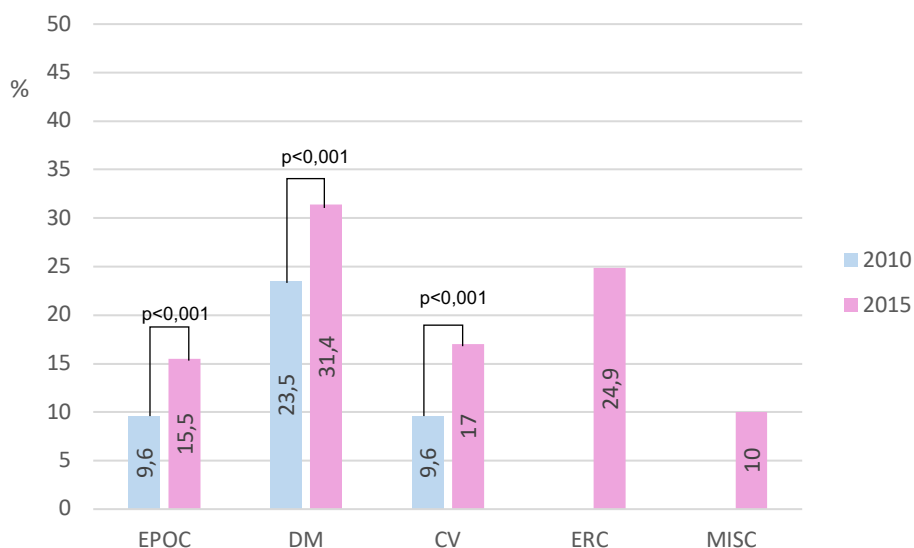


Figura 12. Prevalencia de enfermedades crónicas en la población total al inicio (2010) y al final del estudio (2015) (n= 1.194).

*Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.*

*EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; DM: Diabetes Mellitus; CV: Enfermedad Cardiovascular y Cerebrovascular; ERC: Enfermedad Renal Crónica; MISC: miscelánea.*



## Resultados

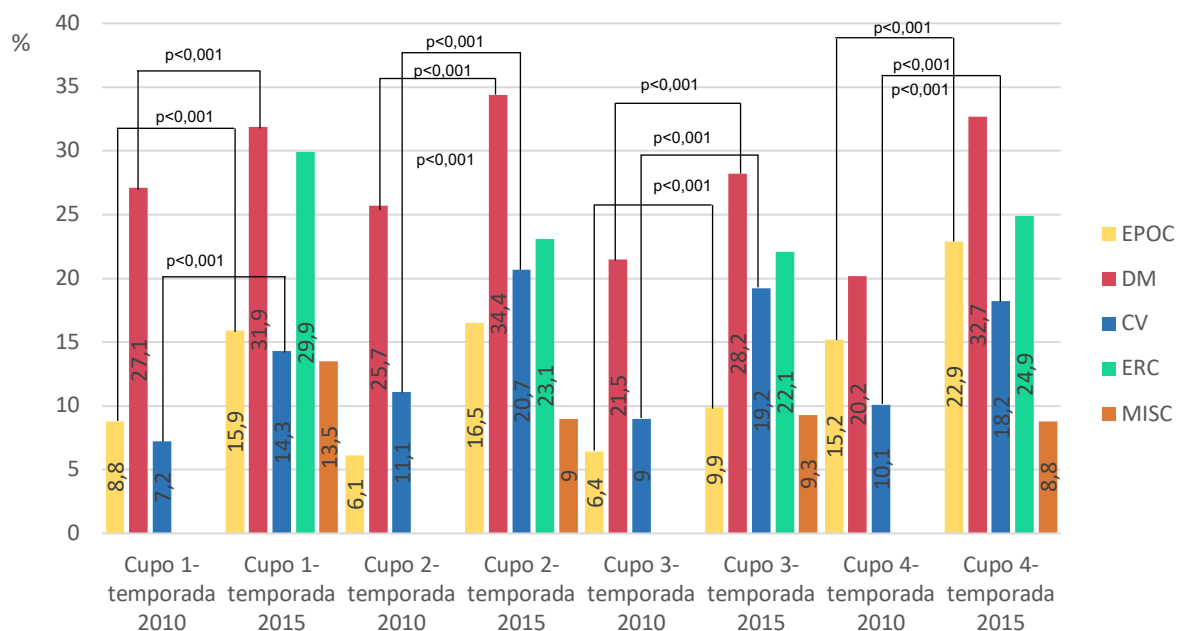


Figura 13. Prevalencia de enfermedades crónicas en porcentajes según cupos al inicio (2010) y al final del estudio (2015) (n= 1.194).

*Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.*

*EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; DM: Diabetes Mellitus; CV: Enfermedad Cardiovascular y Cerebrovascular; ERC: Enfermedad Renal Crónica; MISC: miscelánea.*

### 4.1.3 Uso de fármacos crónicos

La media del número de fármacos crónicos anuales pautados en 2015 es de  $5,6 \pm 3,5$  medicamentos por paciente. Se representa en la figura 14 el número de fármacos crónicos anuales pautados en 2015 por paciente en cada cupo y en la población total.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

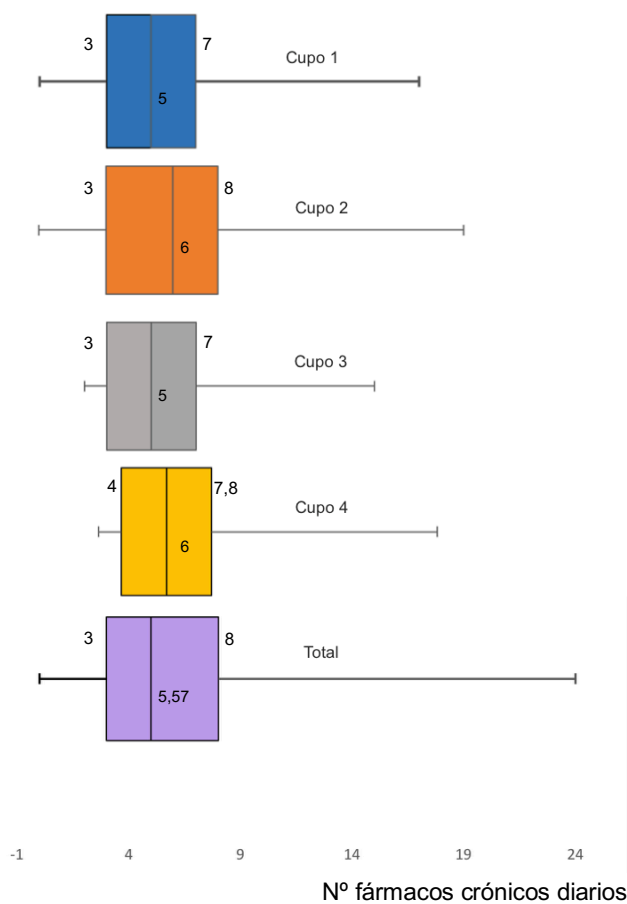


Figura 14. Diagrama de caja del número diario de fármacos crónicos pautados por paciente en cada cupo y en la población total (n=1.194).

En la figura 15 se analizan los pacientes según el número de fármacos crónicos diarios pautados en 2015.

## Resultados

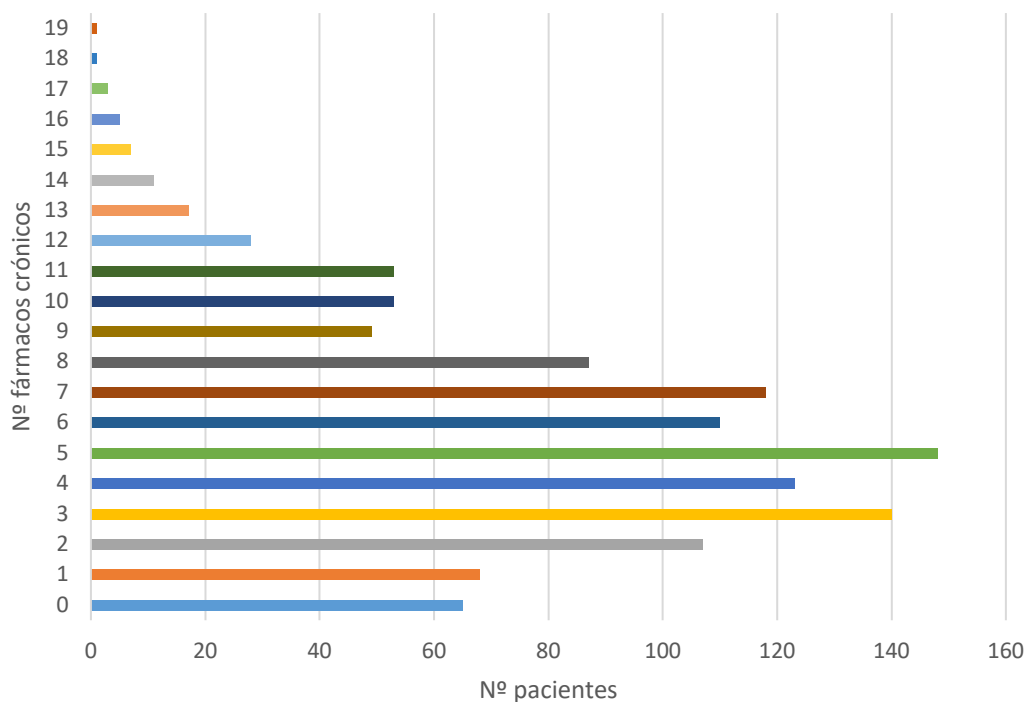


Figura 15. Clasificación del número de pacientes según el número diario de fármacos crónicos pautados en cada uno de ellos en 2015 (n=1.194).

En la tabla 5 se muestra la proporción de pacientes clasificados tras su agrupación según si se les ha pautado más de 5 fármacos crónicos diarios o menos de 5 según el cupo al que pertenecen mediante el test chi-cuadrado, además de la media de fármacos crónicos diarios según cupo mediante el test ANOVA.

Tabla 5. Proporción de pacientes con más de 5 fármacos crónicos diarios y con menos de 5 en 2015 y media del nº de fármacos crónicos diarios pautados por paciente en cada cupo de Atención Primaria en 2015 (n= 1.194).

	Fármacos crónicos diarios (media±DT)	p*	Pacientes con <5 fármacos crónicos diarios (%)	Pacientes con ≥5 fármacos crónicos diarios (%)	p**
Cupo 1	5,3±3,4	<0,001	47,8	52,2	<0,001
Cupo 2	5,9±3,8		37,4	62,6	
Cupo 3	4,8±3,1		49,4	50,6	
Cupo 4	6,2±3,7		35	65	
Total	5,6±3,5		42,1	57,9	

DT: desviación típica; p\*: p-valor de la comparación de las medias, test de ANOVA; p\*\*: p-valor de la comparación de los grupos, test chi-cuadrado.

En la tabla 6 se muestra la comparación de la media del número de fármacos crónicos pautados por paciente en 2015 entre cupos.

Tabla 6. Comparación de la media del número de fármacos crónicos diarios pautados por paciente en 2015 entre los diferentes cupos (n=1.194).

	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	0,232	-	-
Cupo 3	0,533	<0,001	-
Cupo 4	0,015	0,999	<0,001

*Comparación de medias entre grupos; test de Bonferroni.*

En la tabla 7 tras realizar análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis con valor de  $p < 0,001$ , se compara la mediana de fármacos crónicos diarios cupo a cupo mediante la prueba de U de Mann Whitney.

Tabla 7. P-valor de la comparación de la mediana del número de fármacos crónicos diarios pautados por paciente según cupo en 2015 (n=1.194).

	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	0,049	-	-
Cupo 3	0,137	<0,001	-
Cupo 4	0,002	0,342	<0,001

*Comparación de medianas entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.*

## 4.2 Evolución de las coberturas de la vacunación antigripal

### 4.2.1 Evolución anual de las coberturas de vacunación antigripal

En la figura 16 se representa la evolución de los pacientes vacunados según temporadas de la gripe y en la tabla 8 la significación estadística entre las diferentes temporadas de la gripe.

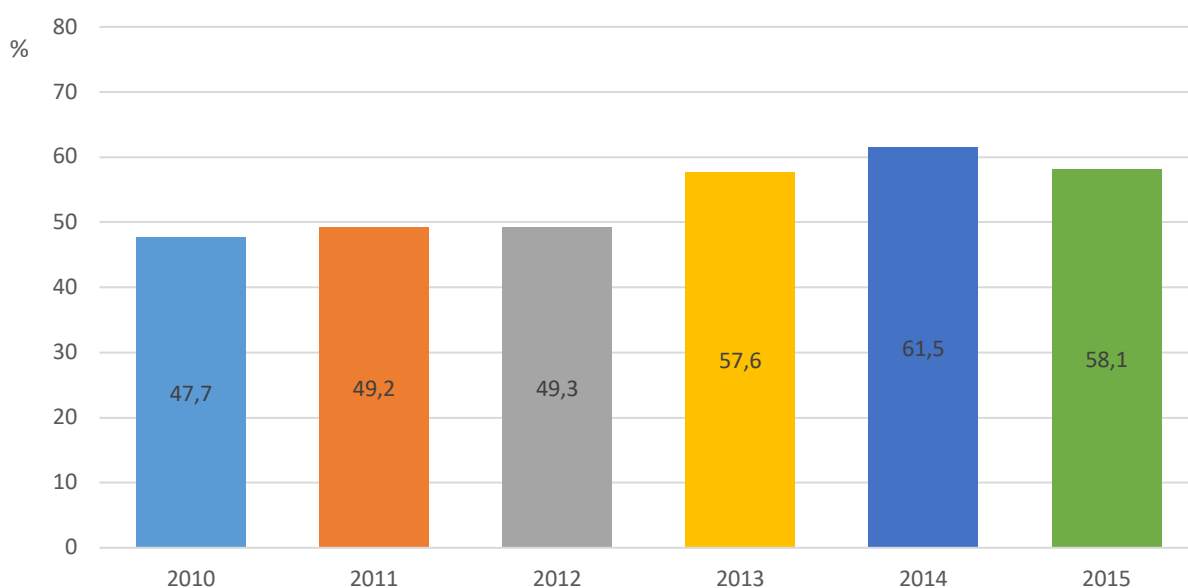


Figura 16. Proporción de pacientes mayores de 64 años vacunados desde 2010 hasta 2015 (n=1.194).

Tabla 8. P-valor de la comparación entre las diferentes temporadas gripales de la distribución de pacientes mayores de 64 años vacunados de la gripe (n=1.194).

	2010	2011	2012	2013	2014
2011	<0,001	-	-	-	-
2012	0,018	0,960	-	-	-
2013	<0,001	<0,001	<0,001	-	-
2014	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
2015	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,480

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

En las siguientes figuras (fig. 17-19) se observa la evolución anual del porcentaje de pacientes mayores de 64 años vacunados en cada cupo, no detectándose diferencias estadísticamente significativas en las tres primeras figuras que corresponden a 2010-2012.

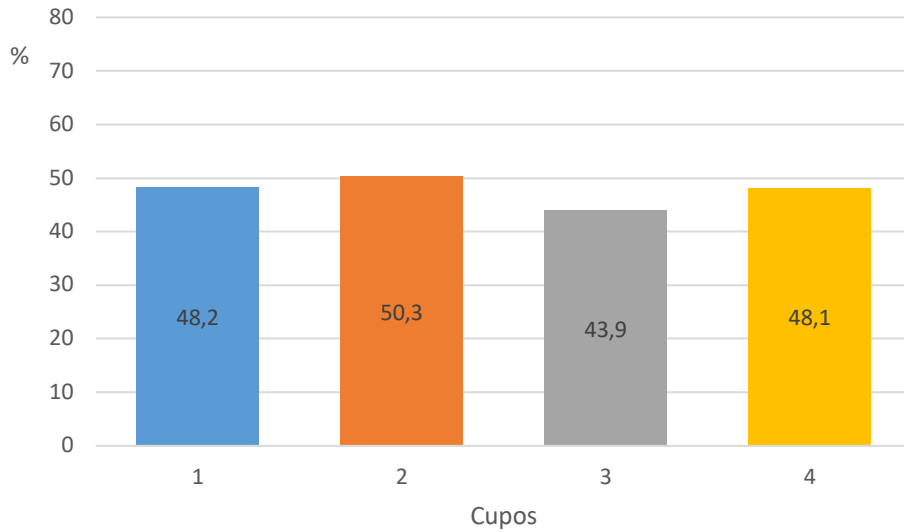


Figura 17. Proporción de pacientes vacunados en 2010 por cupos (n=1.194).

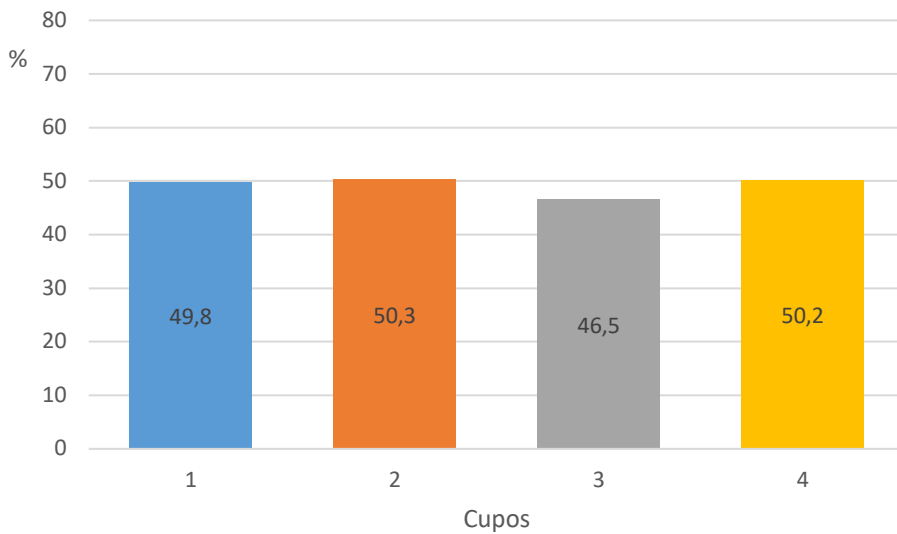


Figura 18. Proporción de pacientes vacunados en 2011 por cupos (n=1.194).

## Resultados

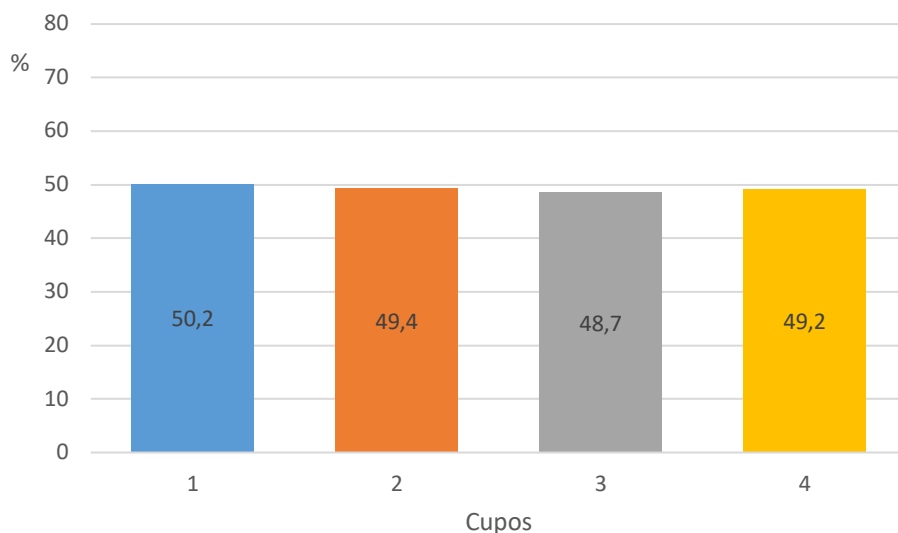


Figura 19. Proporción de pacientes vacunados en 2012 por cupos (n=1.194).

En la figura 20 se refleja la cobertura vacunal en 2013 y en la tabla 9 se estudia la significación estadística entre los diferentes cupos tras realizar análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis con valor de  $p < 0,001$ , se compara la proporción de pacientes vacunados en 2013 cupo a cupo mediante la prueba de U de Mann Whitney.

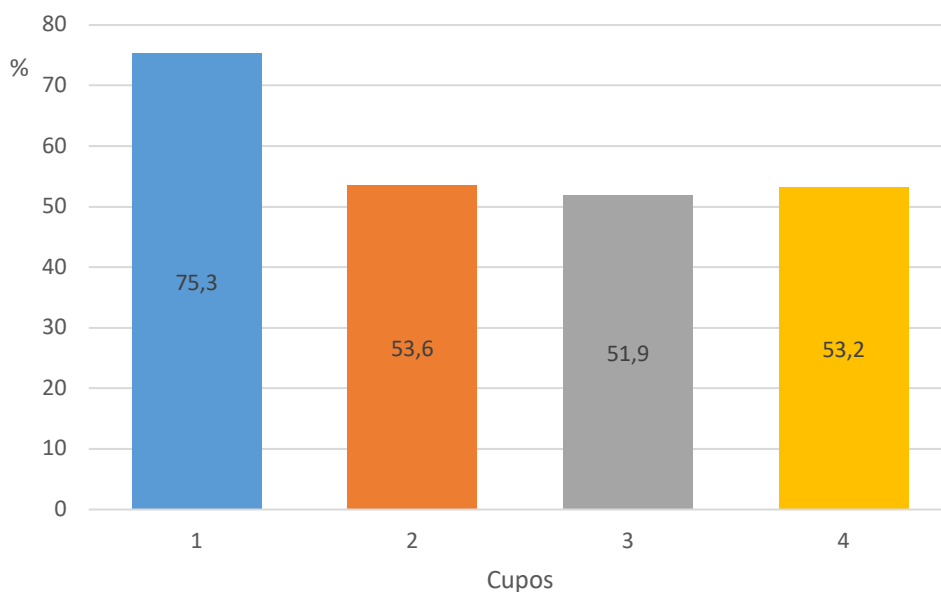


Figura 20. Proporción de pacientes vacunados en 2013 por cupos (n=1.194).

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

Tabla 9. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes mayores de 64 años vacunados de la gripe en 2013 (n=1.194).

2013	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
<b>Cupo 2</b>	<0,001	-	-
<b>Cupo 3</b>	<0,001	0,671	-
<b>Cupo 4</b>	<0,001	0,921	0,753

*Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.*

En la figura 21 se representan los resultados vacunales en 2014 y en la tabla 10 se analiza la significación estadística entre los distintos cupos tras realizar análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis con valor de  $p < 0,001$ , se compara la proporción de pacientes vacunados en 2014 cupo a cupo mediante la prueba de U de Mann Whitney.

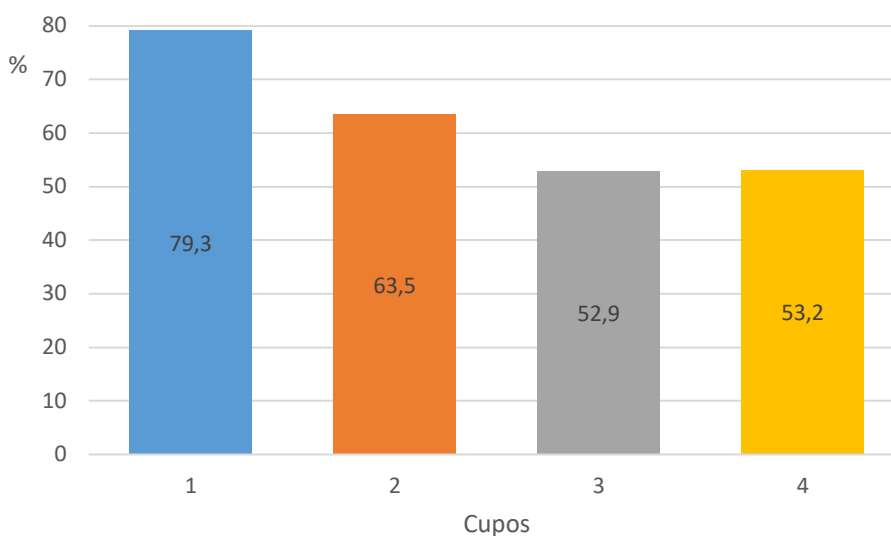


Figura 21. Proporción de pacientes vacunados en 2014 por cupos (n=1.194).

Tabla 10. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes mayores de 64 años vacunados de la gripe en 2014 (n=1.194).

2014	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
<b>Cupo 2</b>	<0,001	-	-
<b>Cupo 3</b>	<0,001	0,006	-
<b>Cupo 4</b>	<0,001	0,009	0,938

*Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.*



## Resultados

En la figura 22 se reflejan las coberturas vacunales en 2015 y en la tabla 11 la significación estadística entre los cupos tras realizar análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis con valor de  $p < 0,001$ , se compara la proporción de pacientes vacunados en 2015 cupo a cupo mediante la prueba de U de Mann Whitney.

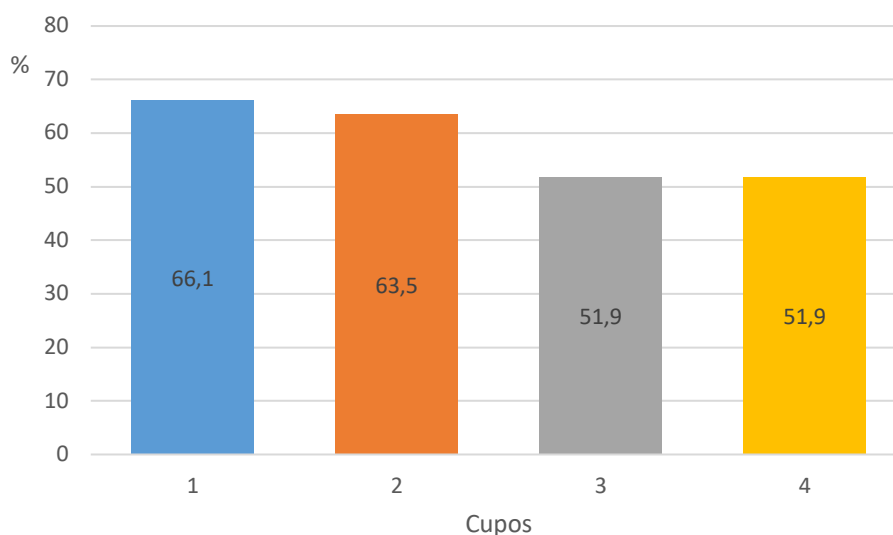


Figura 22. Proporción de pacientes vacunados en 2015 por cupos (n=1.194).

Tabla 11. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes mayores de 64 años vacunados de la gripe en 2015 (n=1.194).

2015	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	0,459	-	-
Cupo 3	0,001	0,004	-
Cupo 4	0,001	0,004	0,986

Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.

### 4.2.2 Comparación de pacientes vacunados entre cupos

#### 4.2.2.1 Cupos 1 y 2

En la figura 23 se comparan los pacientes vacunados en las consultas 1 y 2 en las temporadas 2013, 2014 y 2015 respectivamente con diferencias estadísticamente significativas en 2013 y 2014.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

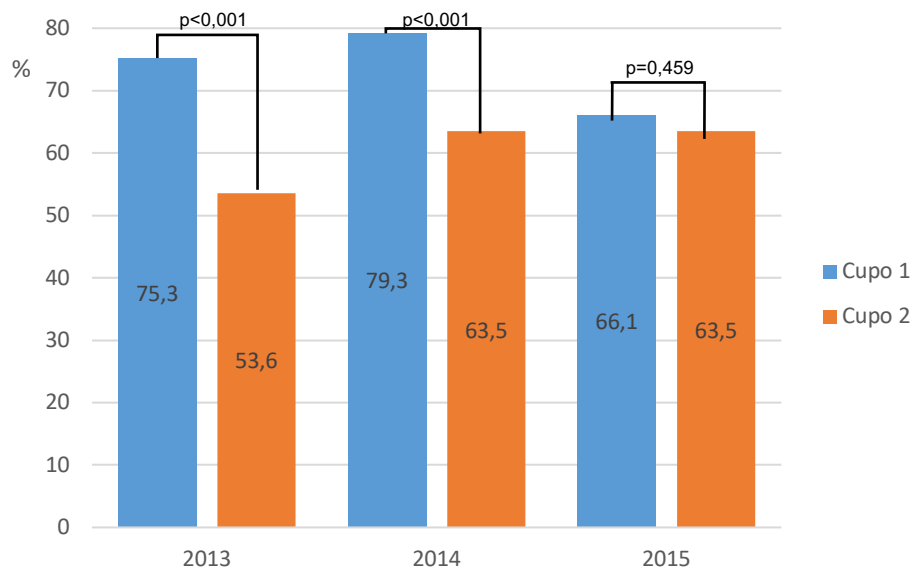


Figura 23. Proporción de pacientes vacunados en 2013, 2014 y 2015 por cupos 1 y 2 (n=585). Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.

### 4.2.2.2 Cupos 1 y 3

En la figura 24 se visualiza el resultado de pacientes vacunados de la consulta 1 respecto a la 3, en las temporadas 2013, 2014 y 2015.

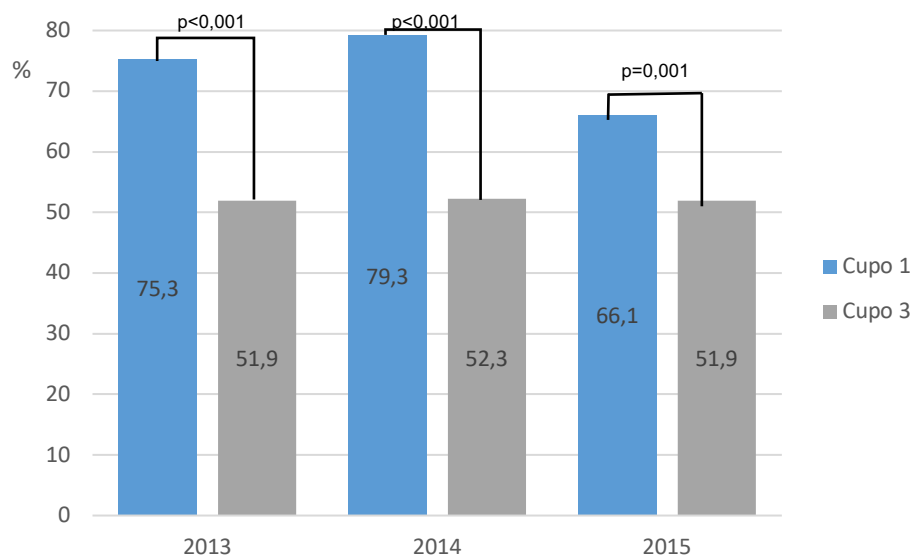


Figura 24. Proporción de pacientes vacunados en 2013, 2014 y 2015 por cupos 1 y 3 (n=563). Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.

### 4.2.2.3 Cupos 1 y 4

En la figura 25 se confronta el resultado de pacientes vacunados de la consulta 1 respecto a la 4, en las temporadas 2013, 2014 y 2015.

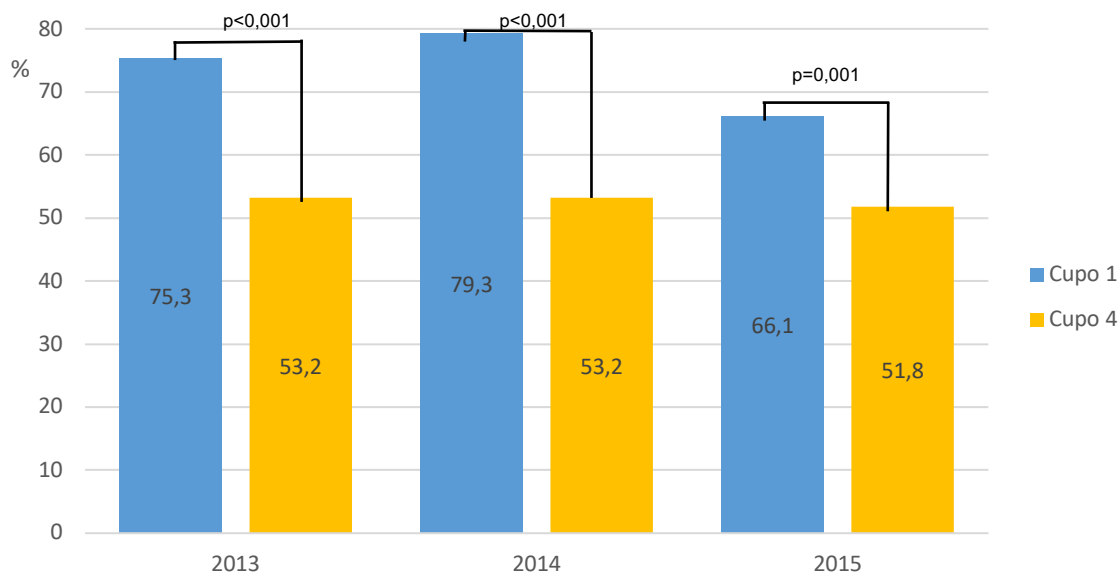


Figura 25. Proporción de pacientes vacunados en 2013, 2014 y 2015 por cupos 1 y 4 (n=548). Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.

### 4.2.2.4 Cupos 2 y 3

En la figura 26 se equiparan los pacientes vacunados de las consultas 2 y 3, en las temporadas 2013, 2014 y 2015.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

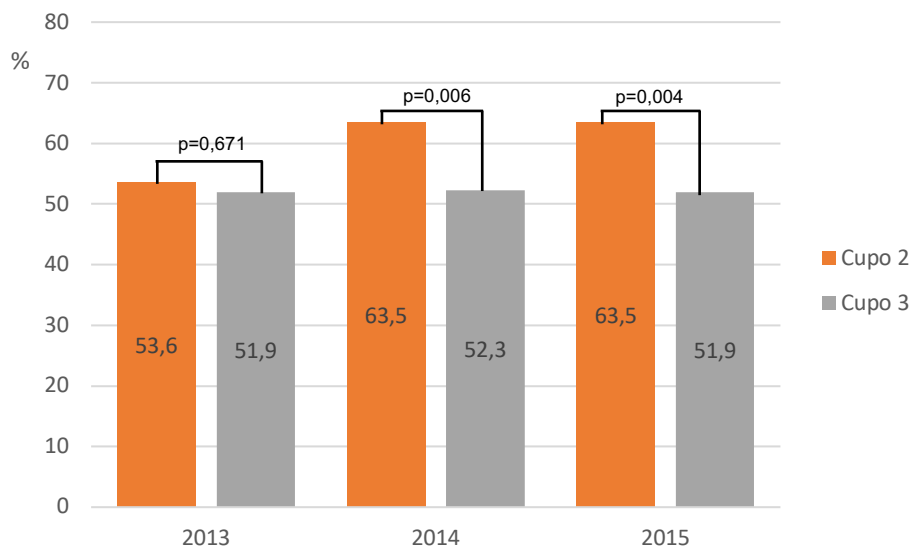


Figura 26. Proporción de pacientes vacunados en 2013, 2014 y 2015 por cupos 2 y 3 (n=646).  
*Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.*

### 4.2.2.5 Cupos 2 y 4

En la siguiente figura (fig. 27) se comparan las proporciones de pacientes vacunados entre la consulta 2 y la 4.

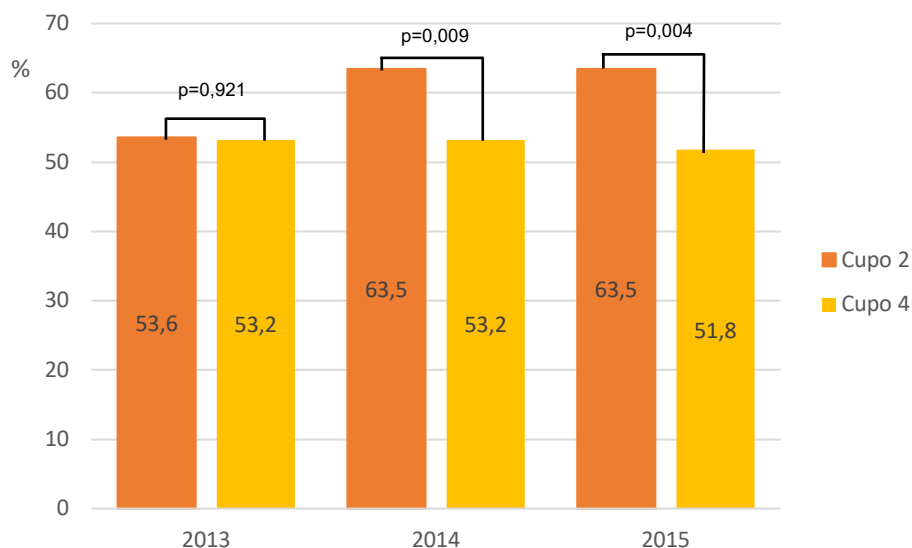


Figura 27. Distribución de pacientes vacunados en 2013, 2014 y 2015 por cupos 2 y 4 (n=631).  
*Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.*

### 4.2.2.6 Cupos 3 y 4

En la figura 28 se contrastan los pacientes vacunados de las consultas 3 y 4, en las temporadas 2013, 2014 y 2015 sin obtener diferencias estadísticamente significativas. El médico del cupo 3 se vacuna anualmente, en cambio el del 4 no lo hace.

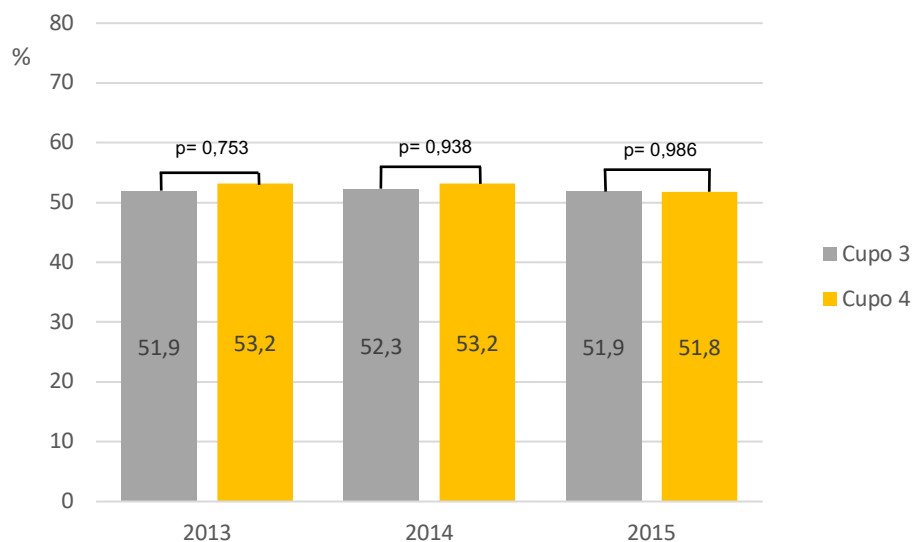


Figura 28. Distribución de pacientes vacunados en 2013, 2014 y 2015 por cupos 3 y 4 (n=609). Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.

## 4.2.3 Evolución por cupos de las coberturas de vacunación antigripal

### 4.2.3.1 Cupo 1

Al estimar las diferencias de proporciones de cobertura vacunal entre años para el cupo 1 (análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis) se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Posteriormente, en la tabla 12 se estudia la progresión de la proporción de pacientes vacunados anualmente en el cupo 1 y su comparación según las diferentes temporadas gripales.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

Tabla 12. Distribución de pacientes del cupo 1 mayores de 64 años vacunados de la gripe y p-valor de la comparación entre las diferentes temporadas gripales (n=251).

Temporada gripe	Pacientes vacunados (%)	p-valor 2010	p-valor 2011	p-valor 2012	p-valor 2013	p-valor 2014
2010	48,2	-	-	-	-	-
2011	49,8	0,306	-	-	-	-
2012	50,2	0,173	0,747	-	-	-
2013	75,3	<0,001	<0,001	<0,001	-	-
2014	79,3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
2015	66,1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.

### 4.2.3.2 Cupo 2

Al analizar las diferencias de proporciones de cobertura vacunal entre años para el cupo 2 (análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis) se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). En la tabla 13 se observa la progresión anual en este cupo de los pacientes vacunados mayores de 64 años y la comparación entre las distintas temporadas de la gripe.

Tabla 13. Distribución de pacientes del cupo 2 mayores de 64 años vacunados de la gripe y p-valor de la comparación entre las diferentes temporadas gripales (n=334).

Temporada gripe	Pacientes vacunados (%)	p-valor 2010	p-valor 2011	p-valor 2012	p-valor 2013	p-valor 2014
2010	50,3	-	-	-	-	-
2011	50,3	0,809	-	-	-	-
2012	49,4	0,281	0,360	-	-	-
2013	53,6	<0,001	<0,001	<0,001	-	-
2014	63,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
2015	63,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.

### 4.2.3.3 Cupo 3

Al comparar las diferencias de proporciones de cobertura vacunal entre años para el cupo 3 (análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis) se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). En la tabla 14 se estudia la progresión anual de este cupo de pacientes vacunados mayores de 64 años y la comparación entre temporadas de la gripe.

Tabla 14. Distribución de pacientes del cupo 3 mayores de 64 años vacunados de la gripe y p-valor de la comparación entre las diferentes temporadas gripales (n=312).

Temporada gripe	Pacientes vacunados (%)	p-valor 2010	p-valor 2011	p-valor 2012	p-valor 2013	p-valor 2014
2010	43,9	-	-	-	-	-
2011	46,5	0,048	-	-	-	-
2012	48,7	<0,001	0,095	-	-	-
2013	51,9	<0,001	<0,001	0,001	-	-
2014	52,9	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
2015	51,9	<0,001	<0,001	<0,001	0,649	0,356

*Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.*

### 4.2.3.4 Cupo 4

Al estimar las diferencias de proporciones de cobertura vacunal entre años para el cupo 4 (análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis) se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). En la tabla 15 se refleja la progresión anual de este cupo de pacientes vacunados mayores de 64 años y la comparación de estas distribuciones según las diferentes temporadas de la gripe.

Tabla 15. Distribución de pacientes del cupo 4 mayores de 64 años vacunados de la gripe y p-valor de la comparación entre las diferentes temporadas gripales (n=297).

Temporada gripe	Pacientes vacunados (%)	p-valor 2010	p-valor 2011	p-valor 2012	p-valor 2013	p-valor 2014
2010	48,1	-	-	-	-	-
2011	50,2	0,173	-	-	-	-
2012	49,2	0,515	0,217	-	-	-
2013	53,2	<0,001	0,001	<0,001	-	-
2014	53,2	<0,001	0,004	<0,001	0,432	-
2015	51,9	0,006	0,088	0,005	0,409	0,486

Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.

#### 4.2.4 Evolución por sexo de las coberturas de vacunación antigripal

No hay diferencias significativas entre coberturas vacunales de la gripe de hombres y mujeres como se objetiva en la figura 29 y según el cupo en la tabla 16.

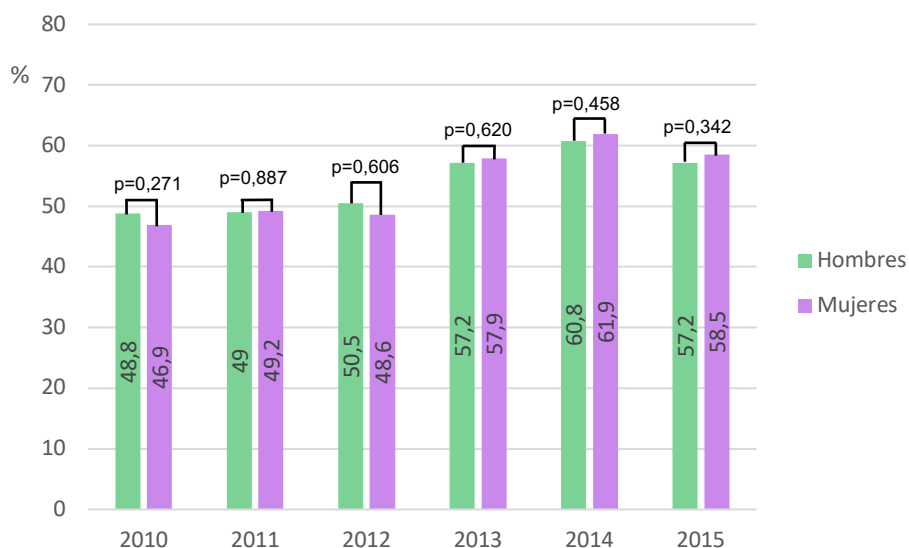


Figura 29. Proporción de vacunados diferenciando entre hombres y mujeres por temporadas anuales (n= 1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.



## Resultados

Tabla 16. Proporción de vacunados diferenciando entre hombres y mujeres por cupos en las temporadas anuales (n= 1.194).

Temporada gripe	Cupo	Hombres vacunados (%)	Mujeres vacunadas (%)	p-valor
<b>2010</b>	1	49,5	47,3	0,797
	2	53,5	48,3	0,369
	3	53,5	48,3	0,369
	4	47,1	48,9	0,814
<b>2011</b>	1	47,5	51,3	0,607
	2	56,7	46,4	0,072
	3	56,7	46,4	0,072
	4	47,9	51,7	0,556
<b>2012</b>	1	52,5	48,7	0,607
	2	55,1	45,9	0,115
	3	55,1	45,9	0,115
	4	44,6	52,3	0,238
<b>2013</b>	1	74,3	76	0,767
	2	56,7	51,7	0,429
	3	56,7	51,7	0,429
	4	51,2	54,5	0,636
<b>2014</b>	1	78,2	80	0,753
	2	68,5	60,4	0,160
	3	68,5	60,4	0,135
	4	52,1	54	0,813
<b>2015</b>	1	62,4	68,7	0,342
	2	68,5	59,9	0,129
	3	68,5	59,9	0,129
	4	50,4	52,8	0,724

*Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.*

## 4.2.5 Evolución por edad de las coberturas de vacunación antigripal

### 4.2.5.1 Pacientes de 65 a 75 años

En la tabla 17 se visualiza la cobertura vacunal en los menores de 76 años desde 2010 hasta 2015 y se analiza la comparación entre las diferentes temporadas gripales de la proporción de vacunados tras realizar análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis con valor de  $p < 0,001$ , se compara la proporción de pacientes vacunados por temporadas mediante la prueba de U de Mann Whitney.

Tabla 17. Distribución de pacientes vacunados de 65 a 75 años y p-valor de la comparación entre las diferentes temporadas gripales (n=551).

Temporada gripe	Pacientes vacunados (%)	p-valor 2010	p-valor 2011	p-valor 2012	p-valor 2013	p-valor 2014
2010	37,3	-	-	-	-	-
2011	37,3	0,481	-	-	-	-
2012	38,5	0,319	<0,001	-	-	-
2013	46,7	<0,001	<0,001	<0,001	-	-
2014	52,7	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
2015	48,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

*Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.*

### 4.2.5.2 Mayores de 75 años

En la tabla 18 se representa la cobertura vacunal en los mayores de 75 años desde 2010 hasta 2015 y la comparación entre las diferentes temporadas de la gripe tras realizar análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis con valor de  $p < 0,001$ , se compara la proporción de pacientes vacunados por temporadas mediante la prueba de U de Mann Whitney.

## Resultados

Tabla 18. Distribución de pacientes vacunados mayores de 75 años y p-valor de la comparación entre las diferentes temporadas gripales (n=643).

Temporada gripe	Pacientes vacunados (%)	p-valor				
		2010	2011	2012	2013	2014
2010	56,6	-	-	-	-	-
2011	59,4	0,009	-	-	-	-
2012	58,6	0,018	<0,051	-	-	-
2013	66,9	<0,001	<0,001	<0,001	-	-
2014	68,9	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
2015	66,1	<0,001	<0,001	<0,001	0,302	<0,001

Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.

### 4.2.5.3 Grupos de edad

En la figura 30 se compara la cobertura vacunal entre el grupo de pacientes mayores de 65 años hasta los 75, y el grupo de mayores de 75 años desde 2010 hasta 2015.

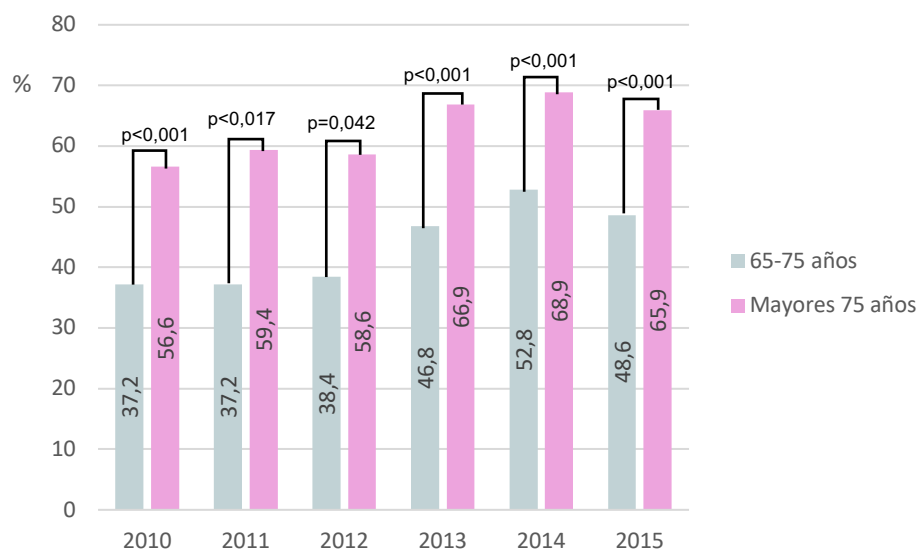


Figura 30. Proporción de vacunados según grupo de edad por año (n= 1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

#### 4.2.5.4 Grupos de edad según cupo

En la tabla 19 se equipara la cobertura vacunal entre los diferentes grupos de edad desde 2010 hasta 2015 según el cupo al que pertenecen.

Tabla 19. Proporción de vacunados diferenciando entre grupos de edad por cupos en las temporadas anuales (n= 1.194).

Temporada gripe	Cupo	Pacientes 65-75 años vacunados (%)	Mayores > 75 años vacunados (%)	p-valor
2010	1	36,6	56,4	0,003
	2	33,9	66,1	0,001
	3	32,8	51,6	0,001
	4	41,8	56,1	0,010
2011	1	37,6	58,4	0,002
	2	31,5	68,5	0,001
	3	35,2	54,3	0,001
	4	41,8	60,6	0,001
2012	1	38,6	58,4	0,002
	2	35,3	61,8	0,001
	3	39,1	55,4	0,003
	4	41,2	59,1	0,002
2013	1	67,3	80,5	0,013
	2	37,8	67,4	0,001
	3	42,2	58,7	0,003
	4	46,1	62,1	0,004
2014	1	70,3	85,2	0,004
	2	51,3	74,2	0,001
	3	46,9	57,1	0,049
	4	47,9	59,8	0,026
2015	1	54,5	73,8	0,001
	2	50,6	74,2	0,001
	3	43,8	57,6	0,011
	4	46,7	58,3	0,030

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

## 4.2.6 Evolución de las coberturas de vacunación antigripal según las diferentes enfermedades crónicas

### 4.2.6.1 EPOC

Existen un total de 194 pacientes EPOC en la población, en la figura 31 se distingue el porcentaje de vacunación según si los pacientes son o no EPOC.

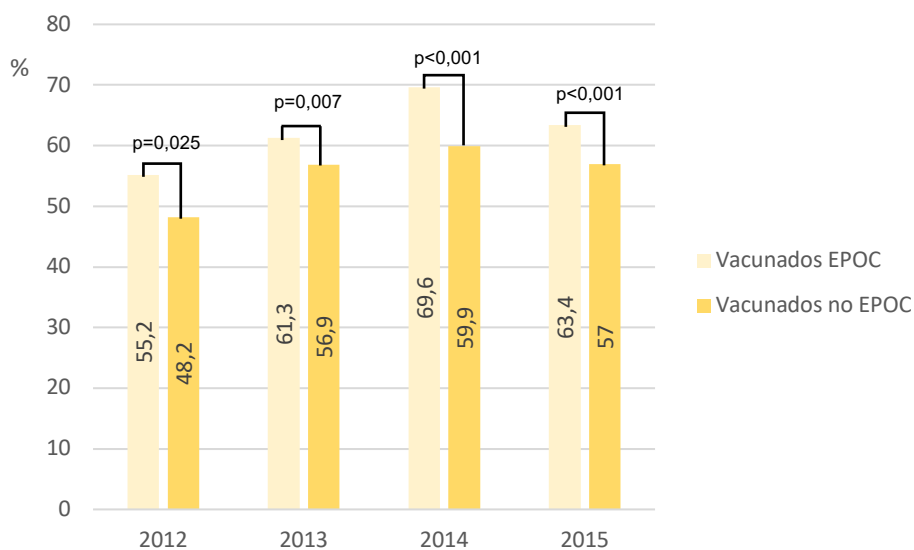


Figura 31. Proporción de pacientes vacunados diferenciando entre EPOC(n=194) y no EPOC (n= 1.000).

*Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.*

*EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.*

En la figura 32 se estudia la distribución de vacunación de los pacientes que padecen EPOC por año y cupo.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

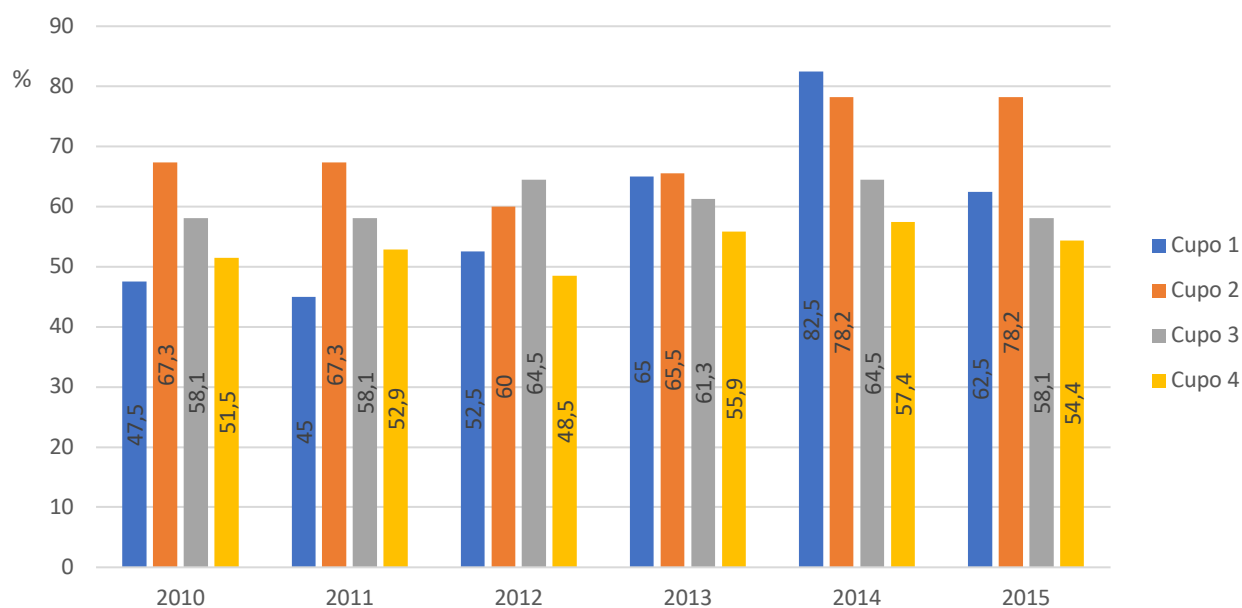


Figura 32. Proporción de pacientes EPOC vacunados por cupo y año (n=194).

Al analizar las diferencias de proporciones de cobertura vacunal de pacientes EPOC en cada temporada de la gripe según cupos (análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en 2010 ( $p=0,203$ ), 2011 ( $p=0,165$ ), 2012 ( $p=0,403$ ) y 2013 ( $p=0,690$ ). En cambio, sí que se observaron diferencias en 2014 ( $p=0,017$ ) y 2015 ( $p=0,048$ ). En la tabla 20 se compara la progresión de la cobertura vacunal de pacientes EPOC en 2014 y 2015 según cupos.

Tabla 20. P-valor de la comparación de la distribución de pacientes EPOC vacunados de la gripe en las temporadas 2014 y 2015 según cupos (n=194).

Temporada 2014	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	0,605	-	-
Cupo 3	0,086	0,172	-
Cupo 4	0,008	0,015	0,503
Temporada 2015	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	0,096	-	-
Cupo 3	0,006	0,050	-
Cupo 4	0,014	0,006	0,736

Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.

### 4.2.6.2 Diabetes Mellitus

En cuanto a los pacientes diabéticos son 380 en total, en la figura 33 se representa el porcentaje de vacunación según si los pacientes padecen o no DM.

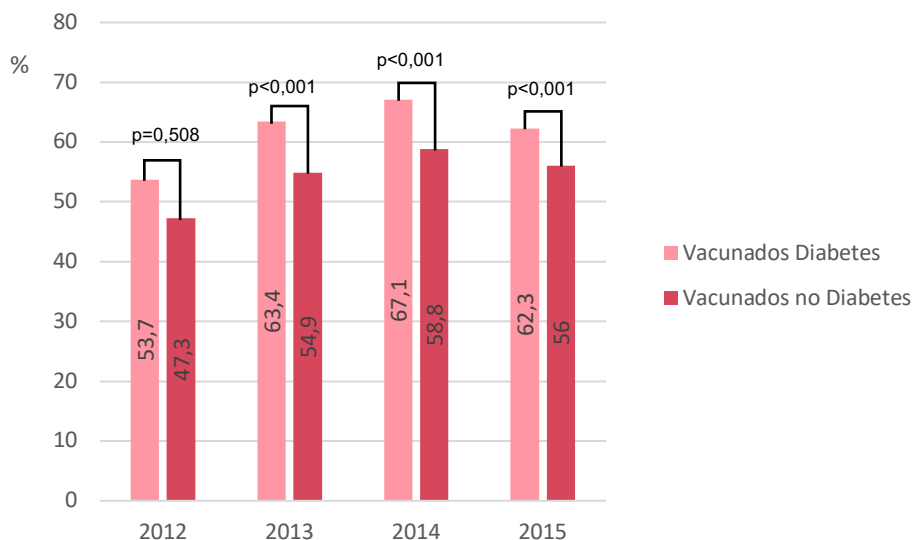


Figura 33. Proporción de pacientes vacunados diferenciando entre los que padecen DM (n= 380) y los que no (n= 814).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

En la figura 34 se expresa el porcentaje de vacunación de los pacientes diabéticos por año por cupos.

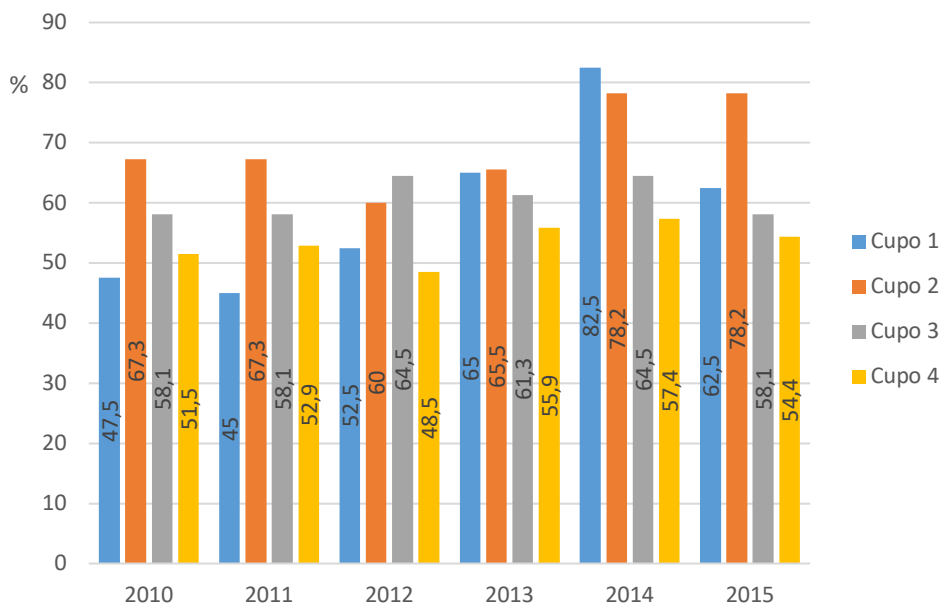


Figura 34. Proporción de pacientes con DM vacunados por año y por cupo (n=380).

Al analizar las diferencias de proporciones de cobertura vacunal de pacientes diabéticos en cada temporada de la gripe según cupos (análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en 2010 ( $p=0,949$ ), 2011 ( $p=0,380$ ), 2012 ( $p=0,537$ ) y 2015 ( $p=0,087$ ). En cambio, sí que se observaron diferencias en 2013 ( $p=0,002$ ) y 2014 ( $p<0,001$ ). En la tabla 21 se compara la progresión de la cobertura vacunal de pacientes diabéticos en 2013 y 2014 según cupos.

Tabla 21. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes diabéticos vacunados de la gripe en las temporadas 2013 y 2014 ( $n=380$ ).

Temporada 2013	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	0,001	-	-
Cupo 3	0,124	0,070	-
Cupo 4	0,001	0,998	0,081
Temporada 2014	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	0,005	-	-
Cupo 3	0,004	0,876	-
Cupo 4	<0,001	0,048	0,090

*Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.*

#### 4.2.6.3 Cardiopatía isquémica

Respecto a la CI la padecen 109 pacientes de la población, en la figura 35 observa el porcentaje de vacunación según si los pacientes padecen o no dicha enfermedad. Al comparar en cada temporada gripal la distribución de pacientes vacunados según si padecen o no CI no se ha observado una diferencia relevante.



## Resultados

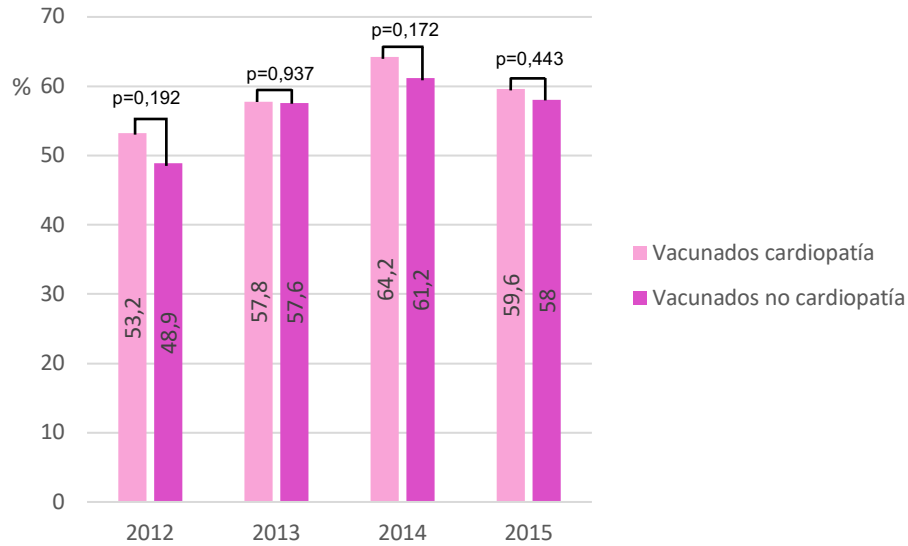


Figura 35. Proporción de pacientes vacunados diferenciando entre los que padecen CI (n=109) y los que no (n= 1.085).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

En la figura 36 se visualiza el porcentaje de vacunación de los pacientes con CI en cada temporada de la gripe según sus cupos.

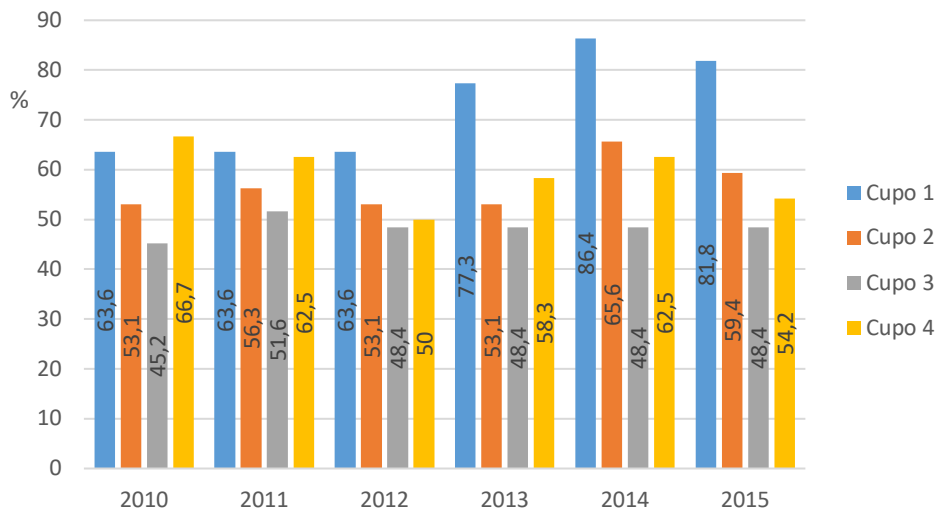


Figura 36. Proporción de pacientes con CI vacunados por año y por cupo (n=109).

Al estimar las diferencias de proporciones de cobertura vacunal de pacientes con CI en cada temporada de la gripe según cupos (análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en 2010 ( $p=0,364$ ), 2011 ( $p=0,793$ ), 2012 ( $p=0,720$ ), 2013 ( $p=0,188$ ) y 2015 ( $p=0,095$ ). En cambio, sí que se observaron diferencias en 2014 ( $p=0,045$ ). En la tabla 22 se compara la progresión de la cobertura vacunal de pacientes con CI en 2014 según cupos.

Tabla 22. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes con CI vacunados de la gripe en la temporada 2014 ( $n=109$ ).

Temporada 2014	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	0,090	-	-
Cupo 3	0,005	0,170	-
Cupo 4	0,069	0,811	0,302

Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.

#### 4.2.6.4 Patología cerebrovascular

De la población un total de 110 pacientes han presentado ECV, en la figura 37 se visualiza el porcentaje de vacunación según si los pacientes padecen o no dicha enfermedad, se han comparado estas proporciones por temporadas de la gripe sin observarse diferencias importantes.

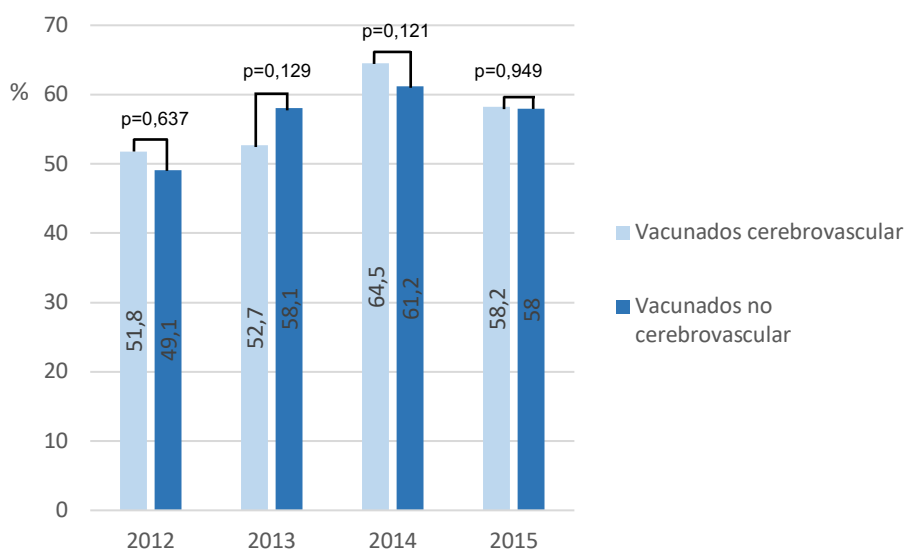


Figura 37. Proporción de pacientes vacunados diferenciando entre los que padecen ECV ( $n=110$ ) y los que no ( $n= 1.084$ ).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

## Resultados

En la figura 38 se objetiva el porcentaje de vacunación de los pacientes con ECV por temporadas y cupos.

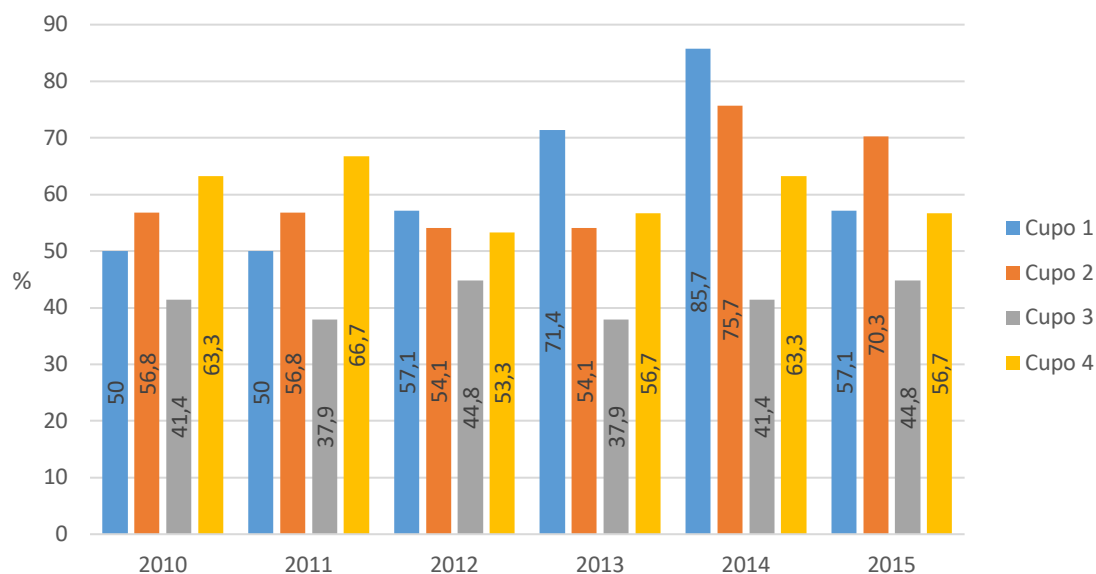


Figura 38. Proporción de pacientes con ECV vacunados por año y por cupo (n=110).

Al comparar las diferencias de proporciones de cobertura vacunal de pacientes con ECV en cada temporada de la gripe según cupos (análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en 2010 ( $p=0,380$ ), 2011 ( $p=0,165$ ), 2012 ( $p=0,844$ ), 2013 ( $p=0,197$ ) y 2015 ( $p=0,227$ ). En cambio, sí que se observaron diferencias en 2014 ( $p=0,009$ ). En la tabla 23 se compara la progresión de la cobertura vacunal de pacientes con ECV en 2014 según cupos.

Tabla 23. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes con ECV vacunados de la gripe en la temporada 2014 (n=110).

Temporada 2014	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	0,441	-	-
Cupo 3	0,007	0,005	-
Cupo 4	0,134	0,276	0,094

Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.

### 4.2.6.5 Enfermedad renal crónica

Se han analizado 297 pacientes que padecen ERC, en la figura 39 se observa el porcentaje de vacunación según si los pacientes padecen o no dicha enfermedad.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

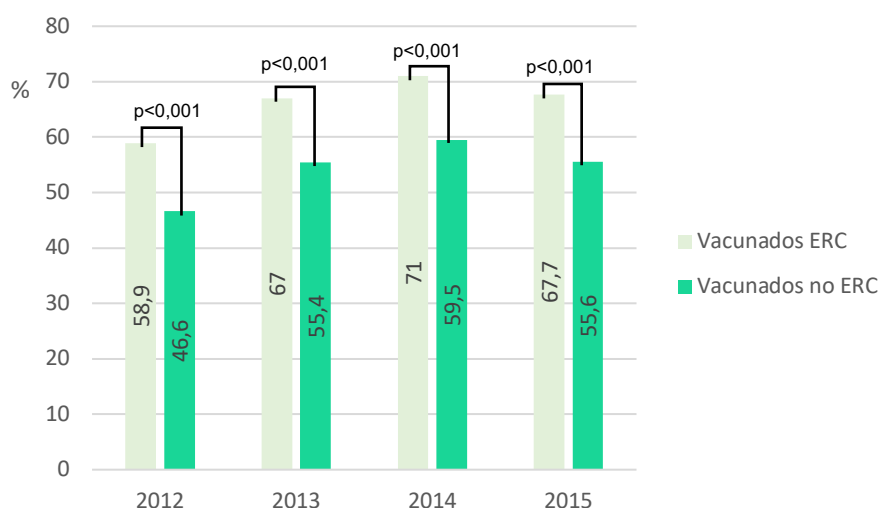


Figura 39. Proporción de pacientes vacunados diferenciando entre los que padecen ERC(n=297) y los que no (n= 897).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

ERC: Enfermedad Renal Crónica.

En la figura 40 se representa su porcentaje de vacunación por año y por cupo.

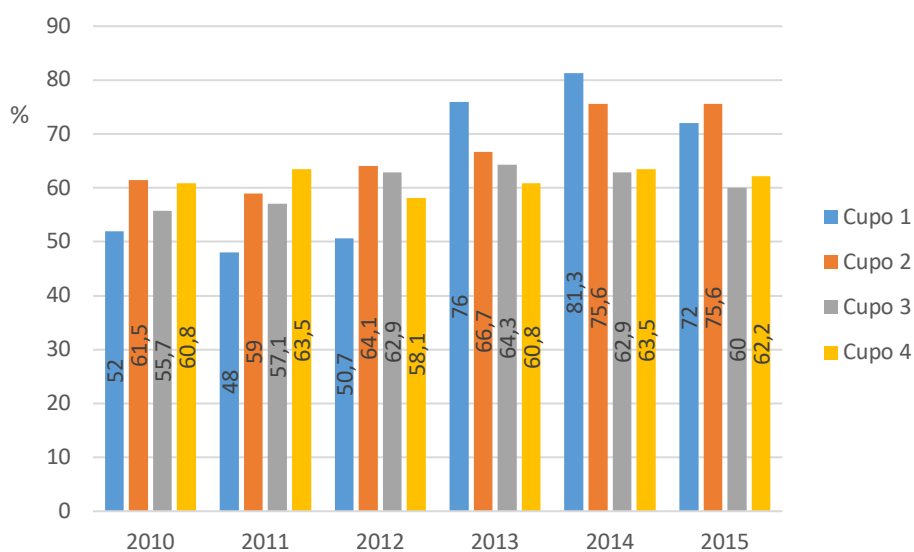


Figura 40. Proporción de pacientes con ERC vacunados por año y por cupo (n=297).

Al analizar las diferencias de proporciones de cobertura vacunal de pacientes con ERC en cada temporada de la gripe según cupos (análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en 2010 ( $p=0,601$ ), 2011 ( $p=0,276$ ), 2012 ( $p=0,330$ ), 2013 ( $p=0,235$ ) y 2015

## Resultados

( $p=0,122$ ). En cambio, sí que se observaron diferencias en 2014 ( $p=0,030$ ). En la tabla 24 se compara la progresión de la cobertura vacunal de pacientes con ERC en 2014 según cupos.

Tabla 24. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes con ERC vacunados de la gripe en la temporada 2014 ( $n=297$ ).

Temporada 2014	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	0,394	-	-
Cupo 3	0,013	0,093	-
Cupo 4	0,015	0,105	0,935

Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.

### 4.2.6.6 Miscelánea

En el grupo de riesgo de la miscelánea se incluyen 119 pacientes, en la figura 41 se representa el porcentaje de vacunación según si los pacientes padecen o no dicha enfermedad.

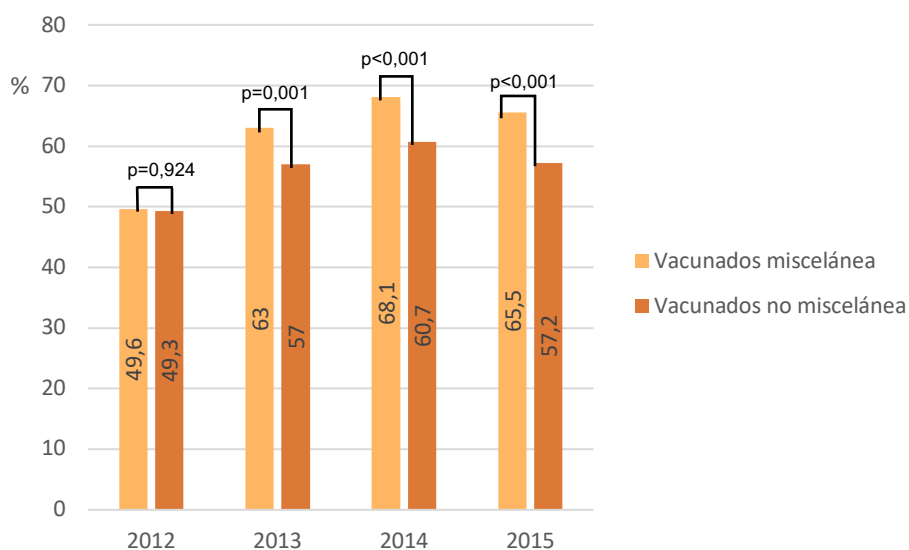


Figura 41. Proporción de pacientes vacunados diferenciando entre los que pertenecen al grupo de miscelánea ( $n=119$ ) y los que no ( $n= 1.075$ ).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

En la figura 42 se analizan según su porcentaje de vacunación los pacientes con enfermedades del grupo de miscelánea por año y cupo.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

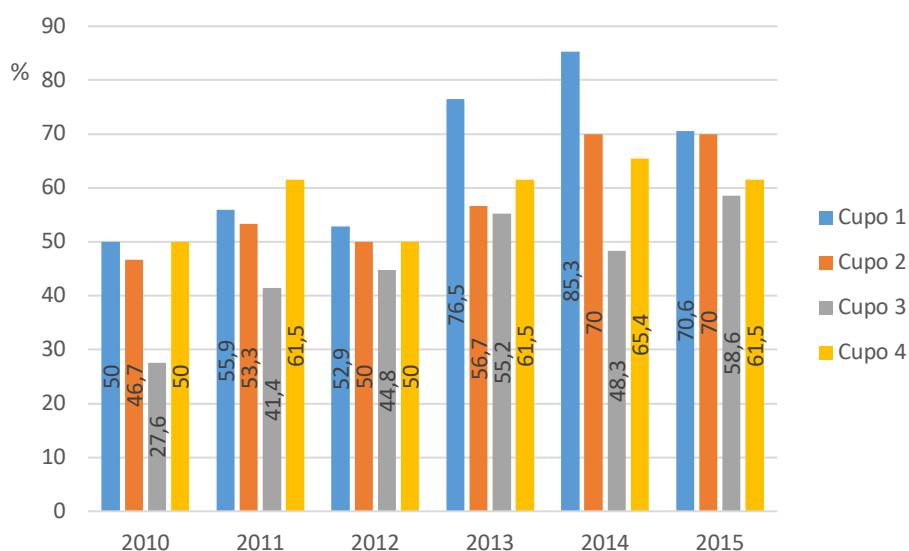


Figura 42. Proporción de pacientes del grupo de miscelánea vacunados por año y por cupo (n=119).

Al analizar las diferencias de proporciones de cobertura vacunal de pacientes con enfermedades del grupo miscelánea en cada temporada de la gripe según cupos (análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en 2010 ( $p=0,251$ ), 2011 ( $p=0,489$ ), 2012 ( $p=0,937$ ), 2013 ( $p=0,271$ ) y 2015 ( $p=0,697$ ). En cambio, sí que se observaron diferencias en 2014 ( $p=0,019$ ). En la tabla 25 se compara la progresión de la cobertura vacunal de pacientes con enfermedades del grupo miscelánea en 2014 según cupos.

Tabla 25. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes con enfermedades del grupo de miscelánea vacunados de la gripe en 2014 (n=119).

Temporada 2014	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	0,143	-	-
Cupo 3	0,002	0,092	-
Cupo 4	0,073	0,715	0,706

Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.

### 4.2.6.7 Riesgo alto

Se ha englobado a los pacientes considerados de alto riesgo, es decir, aquellos que padezcan al menos alguna de las siguientes patologías crónicas: EPOC, DM, Enfermedad Cardio o Cerebrovascular, ERC o alguna de las patologías del grupo de Miscelánea siendo un

## Resultados

total de 767 personas. Así, en la figura 43 se representa el porcentaje de vacunación según si los pacientes pertenecen al grupo de riesgo alto.

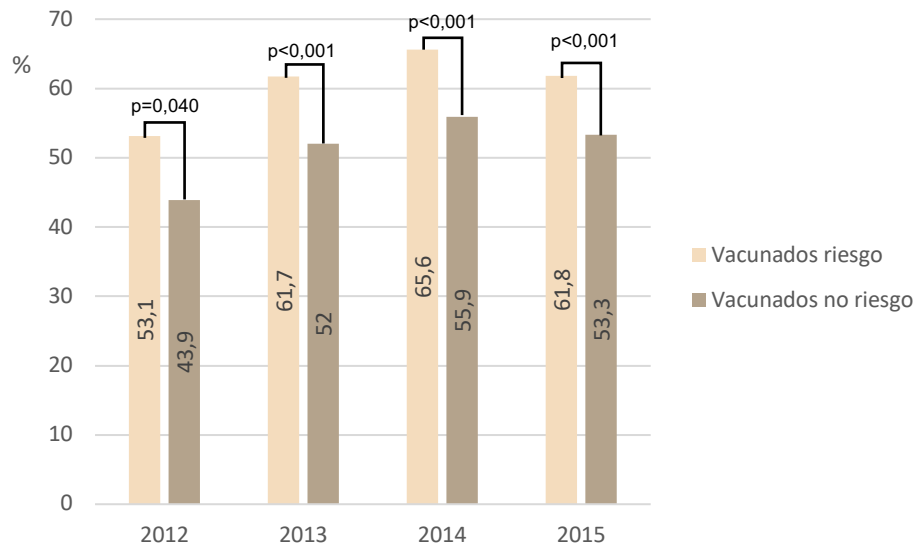


Figura 43. Proporción de pacientes vacunados diferenciando entre los que pertenecen al grupo de riesgo alto (n=767) y los que no (n= 427).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

En la figura 44 se clasifican estos pacientes según su porcentaje de vacunación por cupo y año.

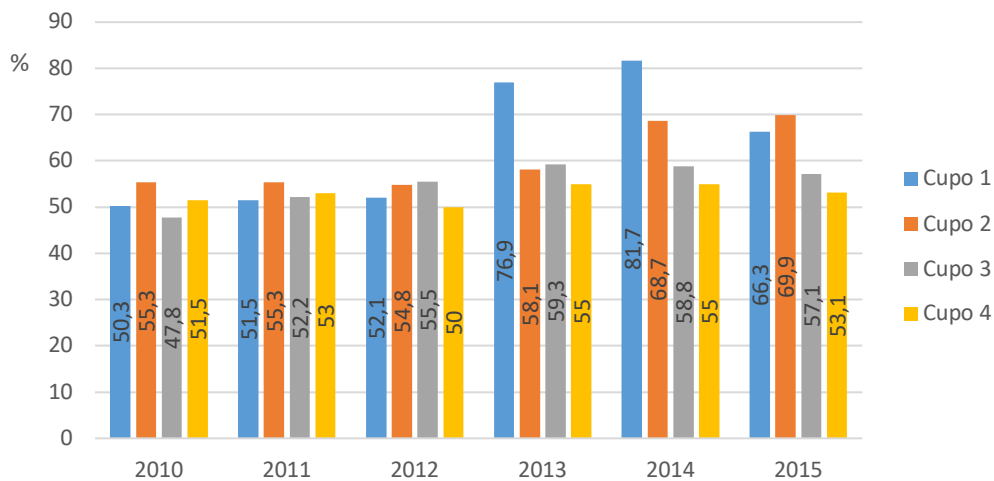


Figura 44. Proporción de pacientes de riesgo alto vacunados por cupo y año (n=767).

Al estimar las diferencias de proporciones de cobertura vacunal de pacientes del grupo de riesgo alto en cada temporada de la gripe según cupos (análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en 2010 (p=0,504), 2011 (p=0,883) y 2012 (p=0,677). En cambio, sí que se

observaron diferencias en 2013 ( $p < 0,001$ ), 2014 ( $p < 0,001$ ) y 2015 ( $p = 0,002$ ). En la tabla 26 se compara la progresión de la cobertura vacunal de pacientes del grupo de riesgo alto en 2013, 2014 y 2015 según cupos.

Tabla 26. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes que pertenecen al grupo de riesgo alto vacunados de la gripe en 2013, 2014 y 2015 (n=767).

Temporada 2013	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	<0,001	-	-
Cupo 3	<0,001	0,797	-
Cupo 4	<0,001	0,529	0,393
Temporada 2014	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	0,004	-	-
Cupo 3	<0,001	0,041	-
Cupo 4	<0,001	0,004	0,456
Temporada 2015	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	0,429	-	-
Cupo 3	0,079	0,008	-
Cupo 4	0,013	0,001	0,475

*Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.*

## 4.3 Asistencia a consulta de Atención Primaria

### 4.3.1 Asistencia por cualquier motivo

En la figura 45 se muestra el porcentaje de pacientes mayores de 64 años que acude a las consultas médicas o de enfermería en cada temporada gripal por cualquier motivo.



## Resultados

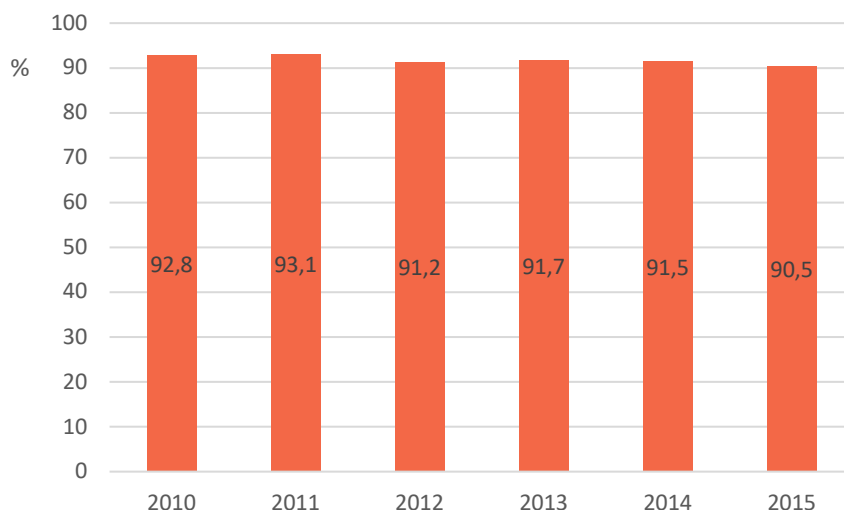


Figura 45. Distribución de asistencia a consulta Atención Primaria por año durante la temporada de campaña vacunal (n= 1.194).

En la figura 46 se representa la proporción de pacientes que acuden por cualquier motivo a la consulta de Atención Primaria diferenciando cada cupo según temporadas gripales y en la figura 47 la media de consultas por cupo.

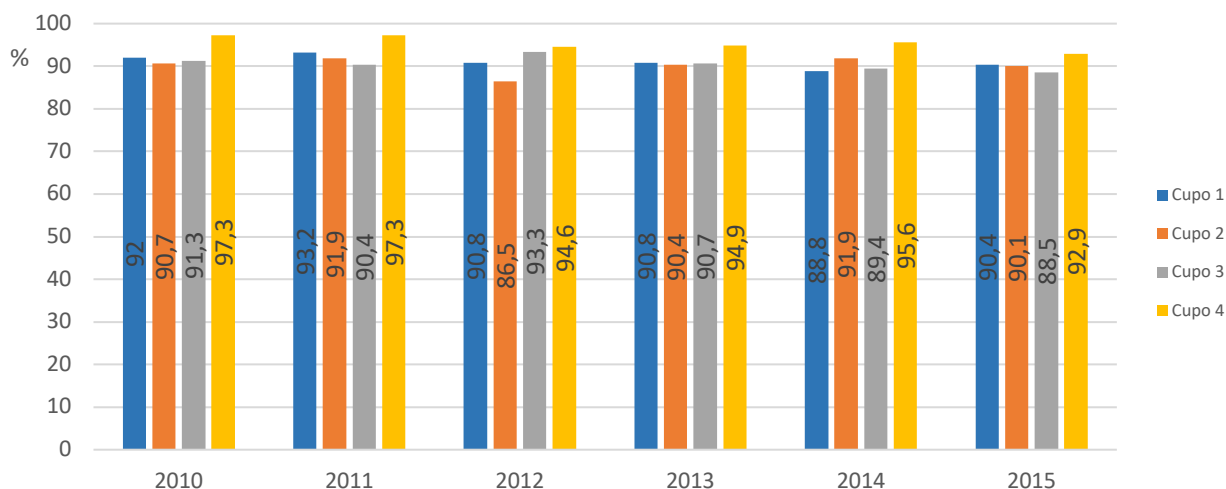


Figura 46. Proporción de asistencia a consulta Atención Primaria por cupos por año durante la temporada de campaña vacunal (n= 1.194).

Al estimar las diferencias de proporciones de asistencia de los pacientes a las consultas de Atención Primaria en cada temporada de la gripe según cupos (análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en 2015 ( $p=0,091$ ). En cambio, sí que se observaron diferencias en 2010, 2011 y 2012 ( $p<0,001$ ) y en 2013 ( $p=0,010$ ) y 2014 ( $p=0,001$ ). En la tabla

27 se compara la proporción de asistencia a las consultas en las diferentes temporadas según cupos.

Tabla 27. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes que van a la consulta Atención Primaria en cada temporada de la gripe (n=1.194).

<b>Temporada 2010</b>	<b>Cupo 1</b>	<b>Cupo 2</b>	<b>Cupo 3</b>
<b>Cupo 2</b>	0,128	-	-
<b>Cupo 3</b>	0,287	0,578	-
<b>Cupo 4</b>	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Temporada 2011</b>	<b>Cupo 1</b>	<b>Cupo 2</b>	<b>Cupo 3</b>
<b>Cupo 2</b>	0,556	-	-
<b>Cupo 3</b>	0,935	0,443	-
<b>Cupo 4</b>	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Temporada 2012</b>	<b>Cupo 1</b>	<b>Cupo 2</b>	<b>Cupo 3</b>
<b>Cupo 2</b>	0,029	-	-
<b>Cupo 3</b>	0,296	0,187	-
<b>Cupo 4</b>	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Temporada 2013</b>	<b>Cupo 1</b>	<b>Cupo 2</b>	<b>Cupo 3</b>
<b>Cupo 2</b>	0,536	-	-
<b>Cupo 3</b>	0,618	0,870	-
<b>Cupo 4</b>	0,003	0,015	0,005
<b>Temporada 2014</b>	<b>Cupo 1</b>	<b>Cupo 2</b>	<b>Cupo 3</b>
<b>Cupo 2</b>	0,22	-	-
<b>Cupo 3</b>	0,948	0,133	-
<b>Cupo 4</b>	0,001	0,017	<0,001

*Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.*

## Resultados

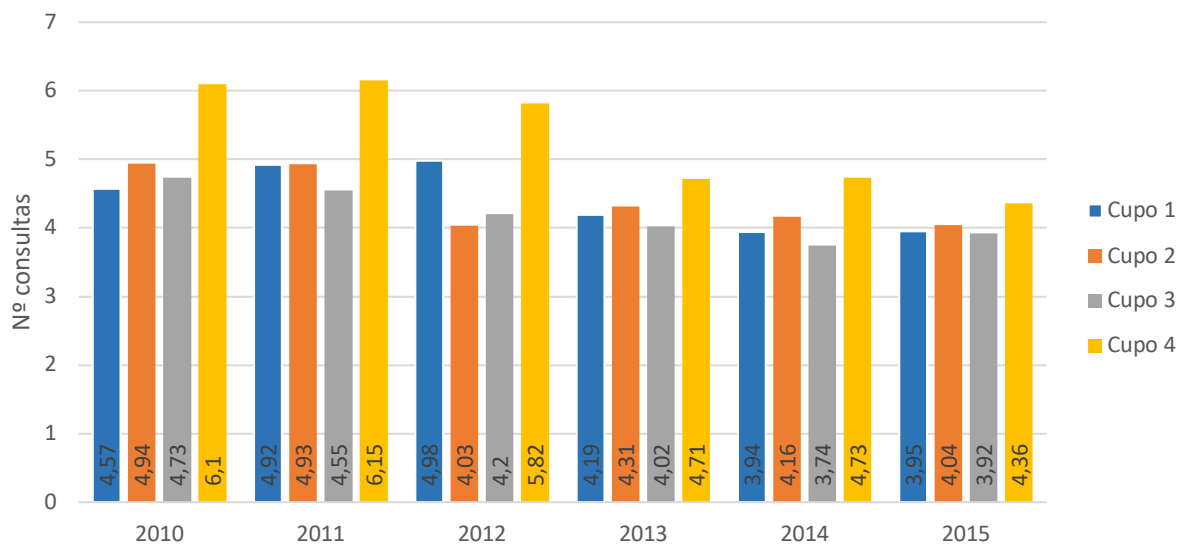


Figura 47. Media del número de consultas a consulta Atención Primaria por cupos por año durante la temporada de campaña vacunal (n= 1.194).

En la tabla 28 se evalúa la comparación de la media de consultas por paciente según el cupo al que corresponden en las distintas temporadas de la gripe.

Tabla 28. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la media de consultas por paciente que van a la consulta Atención Primaria en cada temporada de la gripe (n=1.194).

Temporada 2010	p*	p**		
		Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	<0,001	0,999	-	-
Cupo 3		0,999	0,999	-
Cupo 4		<0,001	<0,001	<0,001
<b>Temporada 2011</b>		<b>Cupo 1</b>	<b>Cupo 2</b>	<b>Cupo 3</b>
Cupo 2	<0,001	0,999	-	-
Cupo 3		0,999	0,999	-
Cupo 4		<0,001	<0,001	<0,001
<b>Temporada 2012</b>		<b>Cupo 1</b>	<b>Cupo 2</b>	<b>Cupo 3</b>
Cupo 2	<0,001	0,009	-	-
Cupo 3		0,059	0,999	-
Cupo 4		0,032	<0,001	<0,001
<b>Temporada 2013</b>		<b>Cupo 1</b>	<b>Cupo 2</b>	<b>Cupo 3</b>
Cupo 2	0,092	0,999	-	-
Cupo 3		0,999	0,999	-
Cupo 4		0,487	0,884	0,084
<b>Temporada 2014</b>		<b>Cupo 1</b>	<b>Cupo 2</b>	<b>Cupo 3</b>
Cupo 2	0,005	0,999	-	-
Cupo 3		0,999	0,820	-
Cupo 4		0,060	0,265	0,004
<b>Temporada 2015</b>		<b>Cupo 1</b>	<b>Cupo 2</b>	<b>Cupo 3</b>
Cupo 2	0,450	0,999	-	-
Cupo 3		0,999	0,999	-
Cupo 4		0,999	0,999	0,851

p\*: valor de probabilidad de las medias entre grupos, prueba ANOVA; p\*\*: valor de probabilidad de las medias entre grupos, test de Bonferroni.

En la figura 48 se representan la **media del número de consultas** por paciente, por cualquier motivo, al médico o a enfermería de Atención Primaria en la temporada de la **campaña de la gripe**, diferenciándose entre los pacientes que se han vacunado de la gripe y los que no.

## Resultados

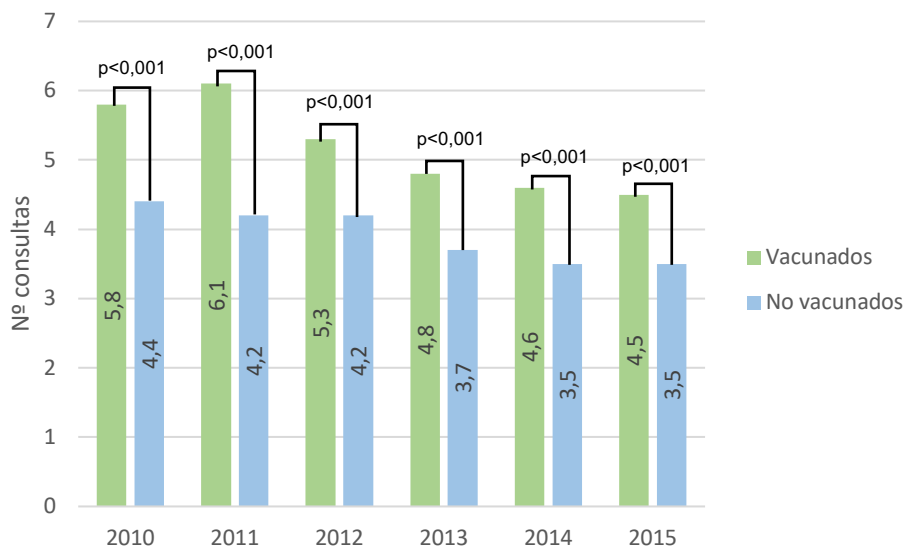


Figura 48. Media número de consultas por paciente durante la temporada de la campaña de la gripe a Atención Primaria (n=1.194).

Comparación de medias entre grupos, prueba t de Student.

### 4.3.2 Asistencia por cualquier motivo según sexo

En la figura 49 se representa la asistencia a las consultas de toda la muestra por sexo.



Figura 49. Proporción de asistencia a consulta Atención Primaria en la muestra total según sexo por año por campaña vacunal (n= 1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

En las figuras 50-53 se muestra la asistencia por cualquier motivo a las consultas diferenciando por cupo y sexo.

Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

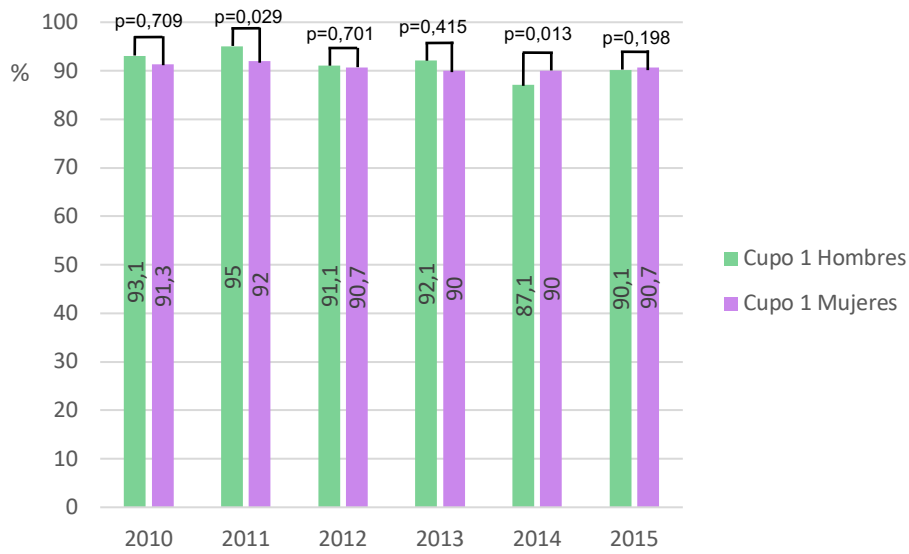


Figura 50. Proporción de asistencia a consulta Atención Primaria en el cupo 1 según sexo por año por campaña vacunal (n= 251).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.



Figura 51. Proporción de asistencia a consulta Atención Primaria en el cupo 2 según sexo por año por campaña vacunal (n= 334).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

## Resultados



Figura 52. Proporción de asistencia a consulta Atención Primaria en el cupo 3 según sexo por año por campaña vacunal (n= 312).

*Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.*

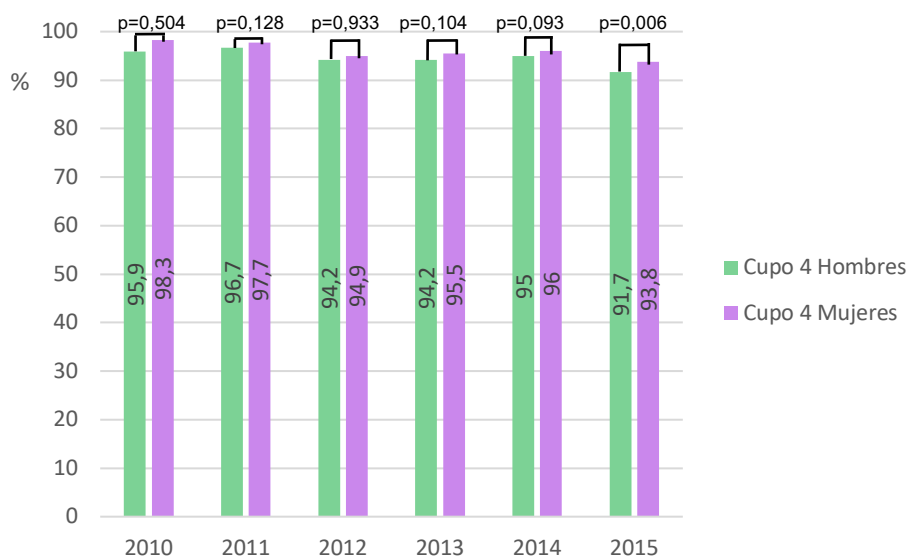


Figura 53. Proporción de asistencia a consulta Atención Primaria en el cupo 4 según sexo por año por campaña vacunal (n= 297).

*Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.*

### 4.3.3 Asistencia por cualquier motivo según grupos de edad

En la figura 54 se observa la asistencia a las consultas por cualquier motivo según grupos de edad.

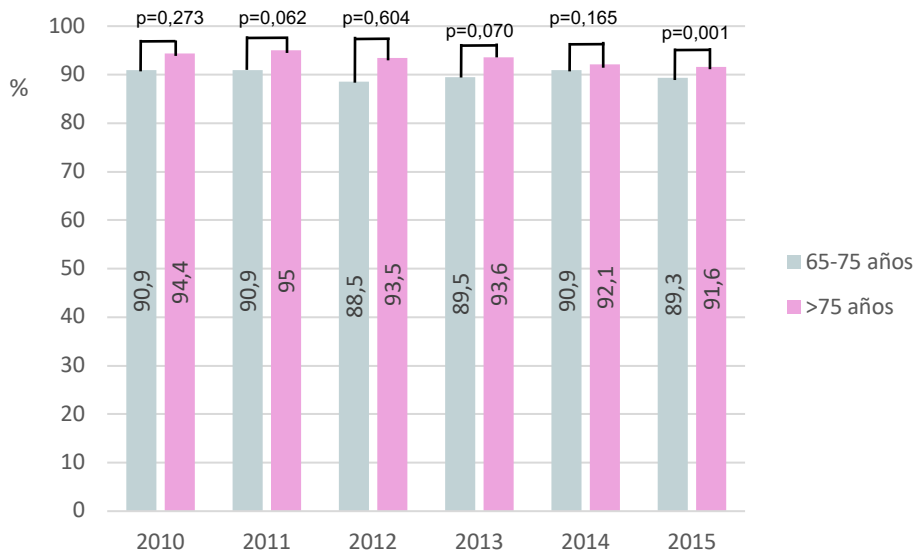


Figura 54. Proporción de asistencia a consulta Atención Primaria por año por campaña vacunal según grupos de edad (n= 1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

### 4.3.4 Asistencia por procesos respiratorios

En la figura 55 se refleja la **media del número de consultas** por paciente realizadas al médico de Atención Primaria, al Punto de Atención Continuada o a Urgencias Hospitalarias en la **campaña de la gripe por infección de vías respiratorias**; se diferencia entre vacunados y no vacunados.



## Resultados

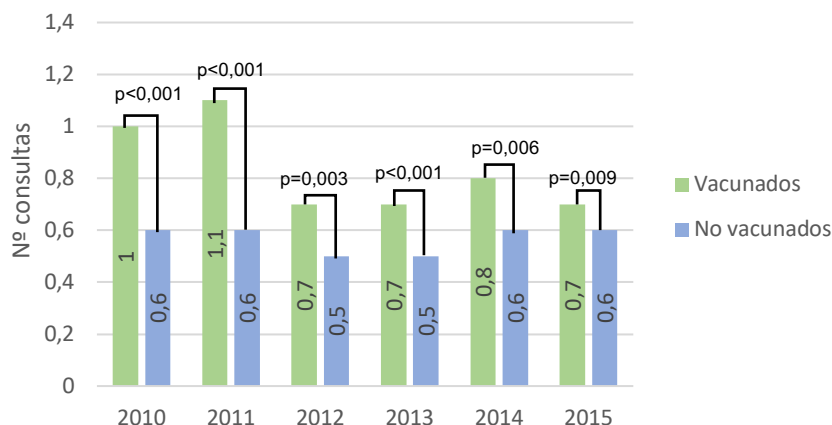


Figura 55. Media del número de consultas a un centro sanitario por paciente durante la temporada de la campaña de la gripe por procesos respiratorios según estado vacunal (n=1.194).  
*Comparación de medias entre grupos, prueba t de Student.*

El porcentaje de pacientes que acude al CS por procesos respiratorios durante la temporada de la campaña de la gripe se visualiza en la figura 56, por cupos en la 57 y según grupos de edad en la 58.



Figura 56. Proporción de pacientes que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).

Al estimar las diferencias de proporciones de la asistencia a consulta de Atención Primaria por procesos respiratorios (análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis) se observaron diferencias estadísticamente significativas en todas las

Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

temporadas ( $p < 0,001$ ). En la tabla 29 se compara la proporción de asistencia a las consultas en las diferentes temporadas.

Tabla 29. P-valor de la comparación entre las diferentes temporadas gripales de la asistencia a consulta de Atención Primaria por procesos respiratorios (n=1.194).

	2010	2011	2012	2013	2014
2011	<0,001	-	-	-	-
2012	<0,001	<0,001	-	-	-
2013	<0,001	<0,001	0,760	-	-
2014	<0,001	0,006	0,030	0,039	-
2015	<0,001	<0,001	0,385	0,399	0,288

Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.

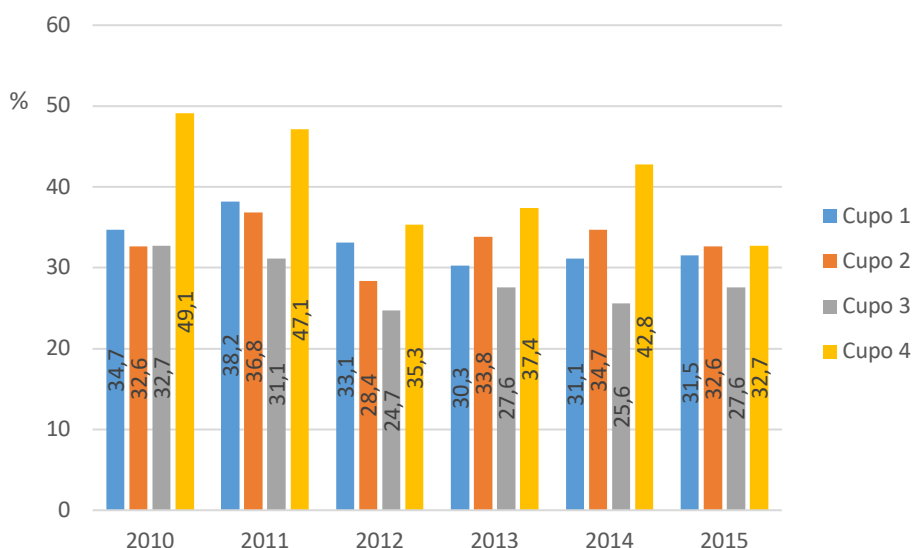


Figura 57. Proporción de pacientes por cupos que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).

Al analizar las diferencias de proporciones de la asistencia a consulta de Atención Primaria por procesos respiratorios según cupos (análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis) se observaron diferencias estadísticamente significativas en todas las temporadas ( $p < 0,001$ ). En la tabla 30 se compara la proporción de asistencia a las consultas en las diferentes temporadas por procesos respiratorios según cupos en las distintas temporadas.

Tabla 30. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes que van a la consulta de Atención Primaria por procesos respiratorios en cada temporada de la gripe (n=1.194).

<b>Temporada 2010</b>	<b>Cupo 1</b>	<b>Cupo 2</b>	<b>Cupo 3</b>
<b>Cupo 2</b>	0,442	-	-
<b>Cupo 3</b>	0,778	0,569	-
<b>Cupo 4</b>	<0,001	0,005	0,004
<b>Temporada 2011</b>	<b>Cupo 1</b>	<b>Cupo 2</b>	<b>Cupo 3</b>
<b>Cupo 2</b>	0,769	-	-
<b>Cupo 3</b>	0,048	0,331	-
<b>Cupo 4</b>	0,005	0,004	<0,001
<b>Temporada 2012</b>	<b>Cupo 1</b>	<b>Cupo 2</b>	<b>Cupo 3</b>
<b>Cupo 2</b>	0,178	-	-
<b>Cupo 3</b>	<0,001	0,631	-
<b>Cupo 4</b>	0,007	<0,001	<0,001
<b>Temporada 2013</b>	<b>Cupo 1</b>	<b>Cupo 2</b>	<b>Cupo 3</b>
<b>Cupo 2</b>	0,732	-	-
<b>Cupo 3</b>	0,043	0,018	-
<b>Cupo 4</b>	0,004	0,013	<0,001
<b>Temporada 2014</b>	<b>Cupo 1</b>	<b>Cupo 2</b>	<b>Cupo 3</b>
<b>Cupo 2</b>	0,556	-	-
<b>Cupo 3</b>	0,078	0,043	-
<b>Cupo 4</b>	<0,001	0,003	<0,001
<b>Temporada 2015</b>	<b>Cupo 1</b>	<b>Cupo 2</b>	<b>Cupo 3</b>
<b>Cupo 2</b>	0,569	-	-
<b>Cupo 3</b>	0,126	0,349	-
<b>Cupo 4</b>	0,390	0,981	0,120

*Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.*

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

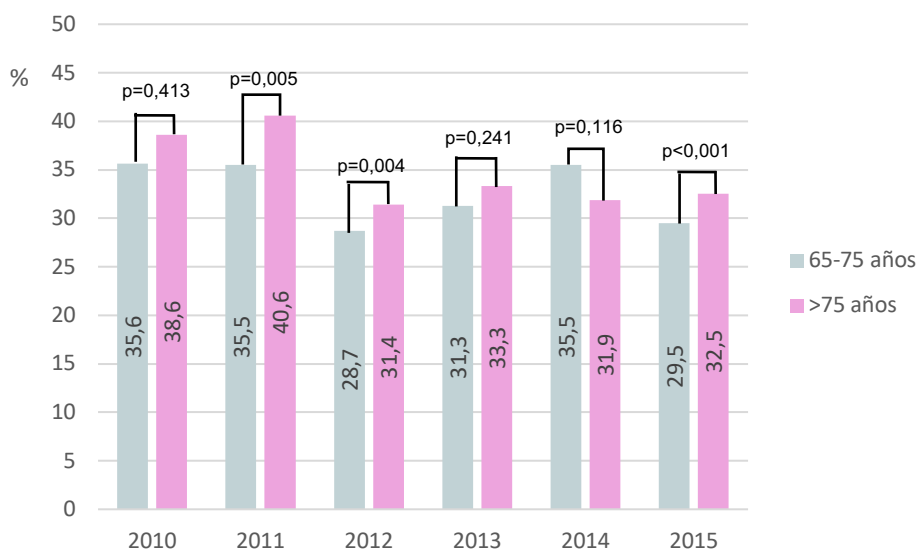


Figura 58. Proporción de pacientes por grupos de edad que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

En la figura 59 se compara la asistencia a consulta por procesos respiratorios según si los pacientes padecen o no EPOC durante la campaña de la gripe.

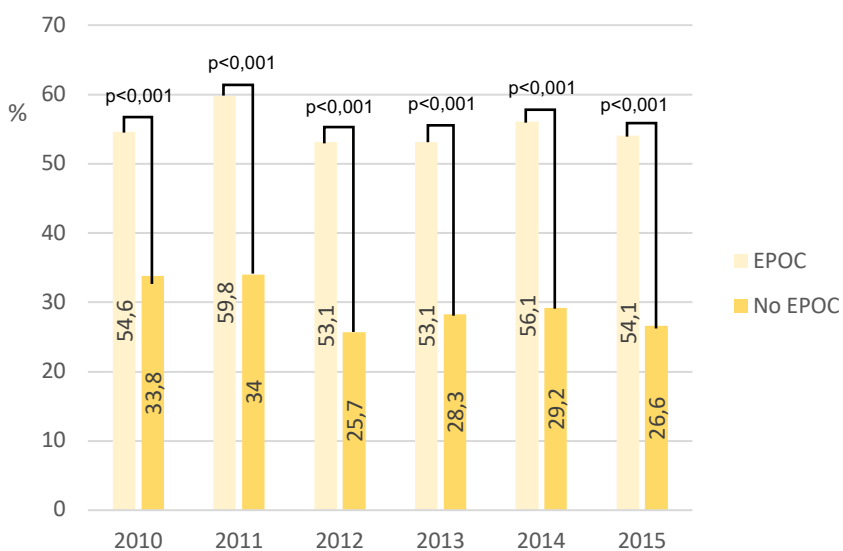


Figura 59. Proporción de pacientes según si padecen EPOC que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

## Resultados

En la figura 60 se compara la asistencia a consulta por procesos respiratorios según si los pacientes padecen o no EPOC fuera de la campaña de la gripe.

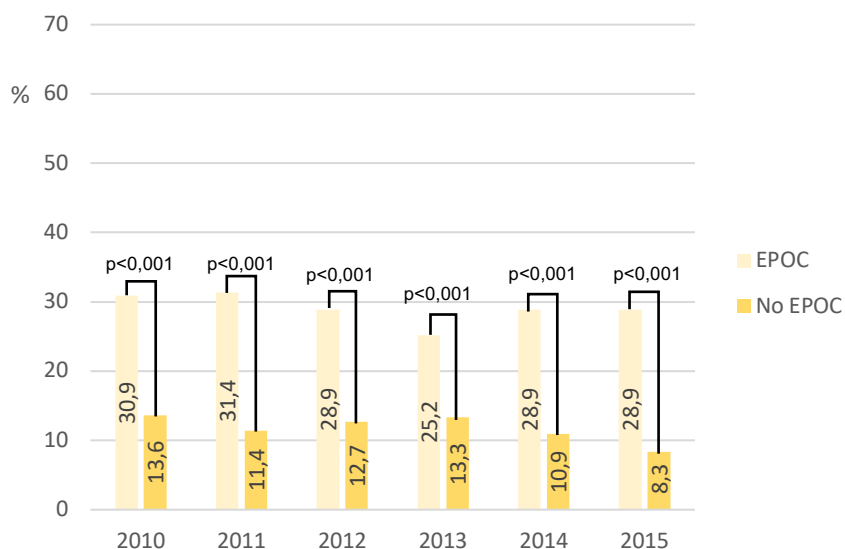


Figura 60. Proporción de pacientes según si padecen EPOC que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

En la figura 61 se compara la asistencia a consulta por procesos respiratorios de los pacientes EPOC según su estado vacunal durante la campaña de la gripe y en la figura 62 fuera de ésta.

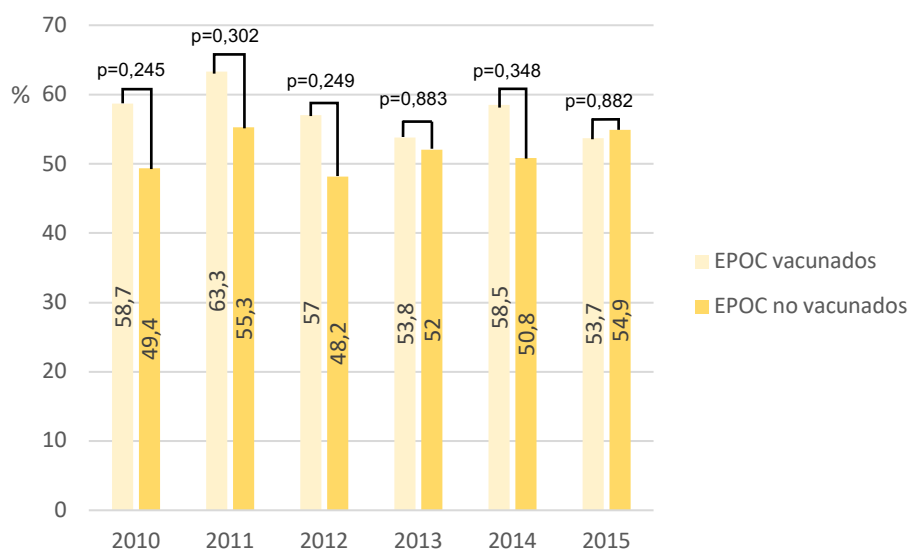


Figura 61. Proporción de pacientes EPOC según su estado vacunal que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

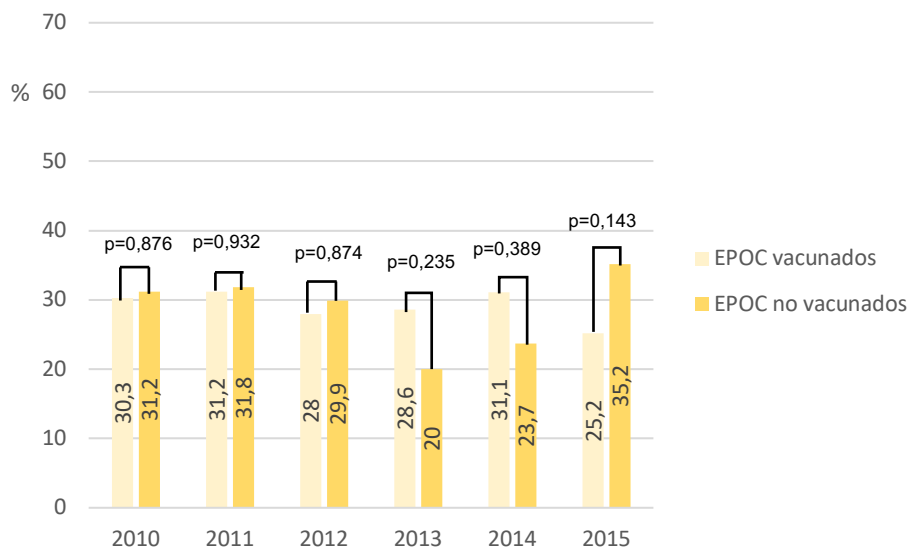


Figura 62. Proporción de pacientes EPOC según su estado vacunal que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

En la figura 63 se compara la asistencia a consulta por procesos respiratorios según si los pacientes padecen o no DM durante la campaña de la gripe y en la figura 64 fuera de ésta.



Figura 63. Proporción de pacientes según si padecen DM que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

DM: Diabetes Mellitus.

## Resultados

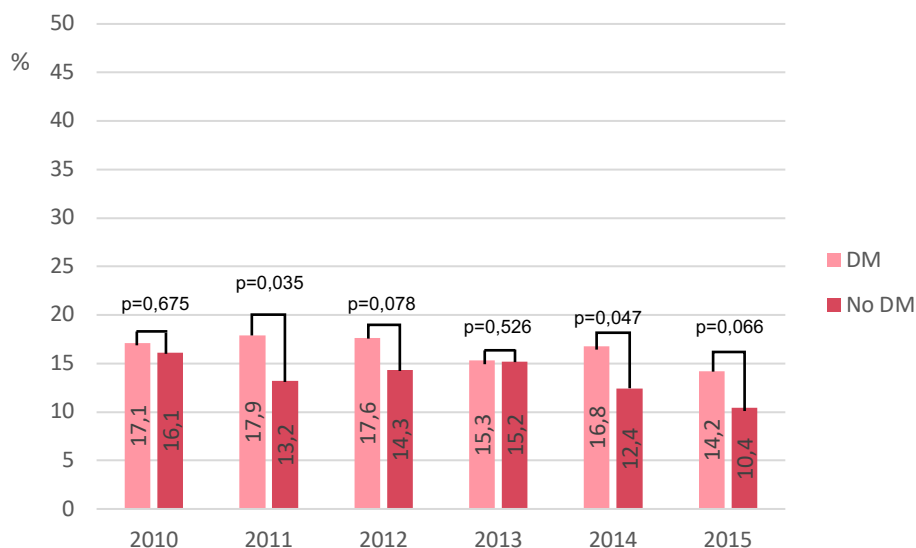


Figura 64. Proporción de pacientes según si padecen DM que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

DM: Diabetes Mellitus.

En la figura 65 se compara la asistencia a consulta por procesos respiratorios de los pacientes con DM según su estado vacunal durante la campaña de la gripe y en la figura 66 fuera de ésta.

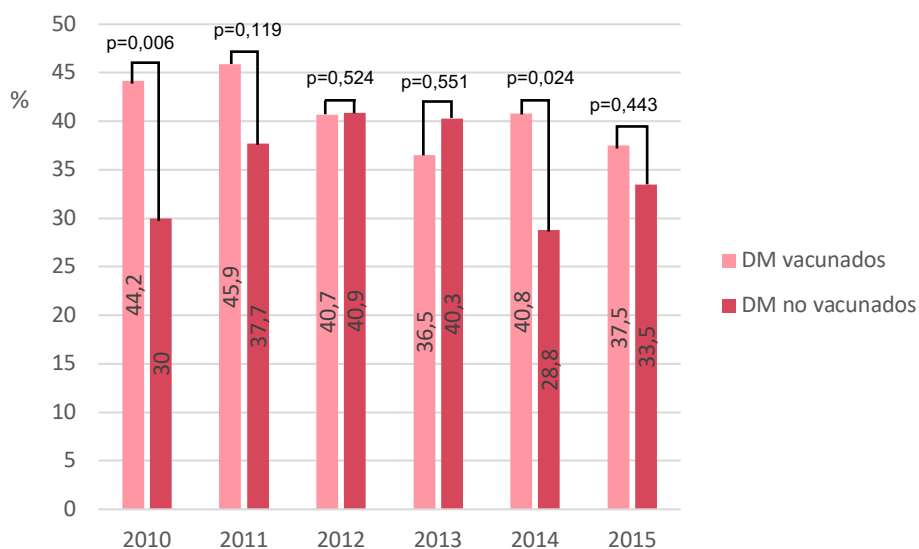


Figura 65. Proporción de pacientes diabéticos según su estado vacunal que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 380).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

DM: Diabetes Mellitus.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

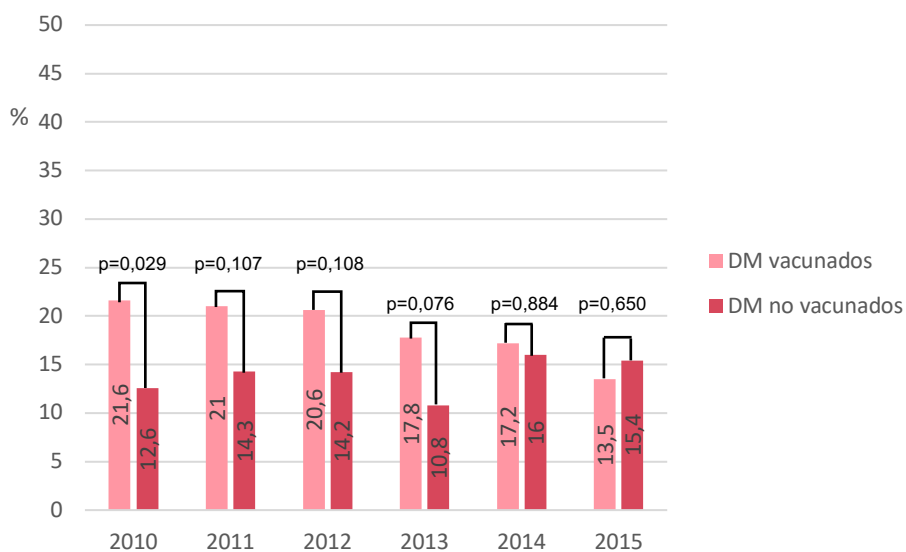


Figura 66. Proporción de pacientes diabéticos según su estado vacunal que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 380).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

DM: Diabetes Mellitus.

En la figura 67 se compara la asistencia a consulta por procesos respiratorios según si los pacientes presentan CI durante la campaña de la gripe y en la figura 68 fuera de ésta.



Figura 67. Proporción de pacientes según si padecen CI que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n=1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

CI: Cardiopatía Isquémica.



## Resultados

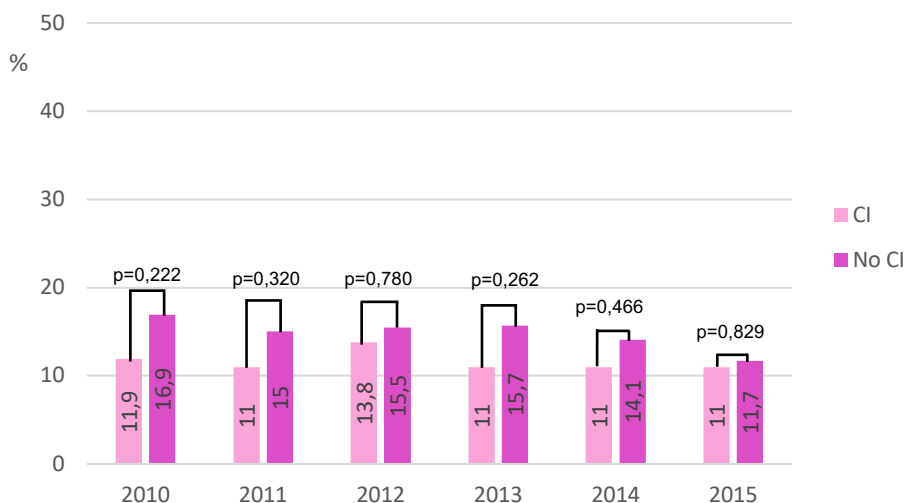


Figura 68. Proporción de pacientes según si padecen CI que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

CI: Cardiopatía Isquémica.

En la figura 69 se compara la asistencia a consulta por procesos respiratorios de los pacientes con CI según su estado vacunal durante la campaña de la gripe y en la figura 70 fuera de ésta.



Figura 69. Proporción de pacientes cardiopatas según su estado vacunal que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 109).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

CI: Cardiopatía Isquémica.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

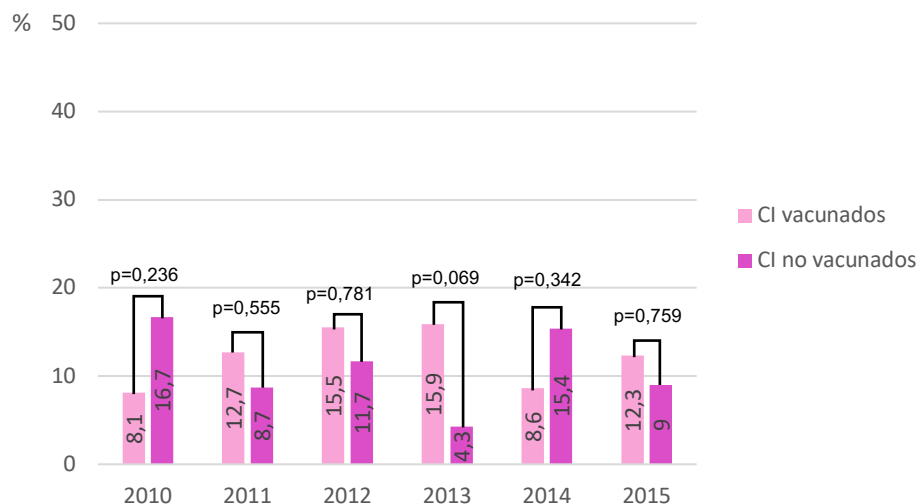


Figura 70. Proporción de pacientes cardiopatas según su estado vacunal que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 109).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

CI: Cardiopatía Isquémica.

En la figura 71 se compara la asistencia a consulta por procesos respiratorios según si los pacientes presentan ECV durante la campaña de la gripe y en la figura 72 fuera de ésta.

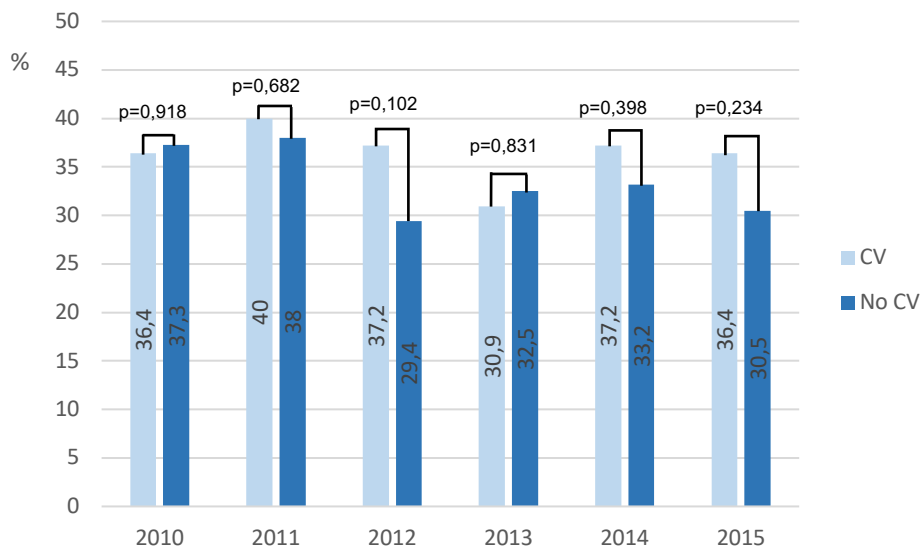


Figura 71. Proporción de pacientes según si padecen ECV que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n=1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado

CV: Enfermedad cerebrovascular.

## Resultados

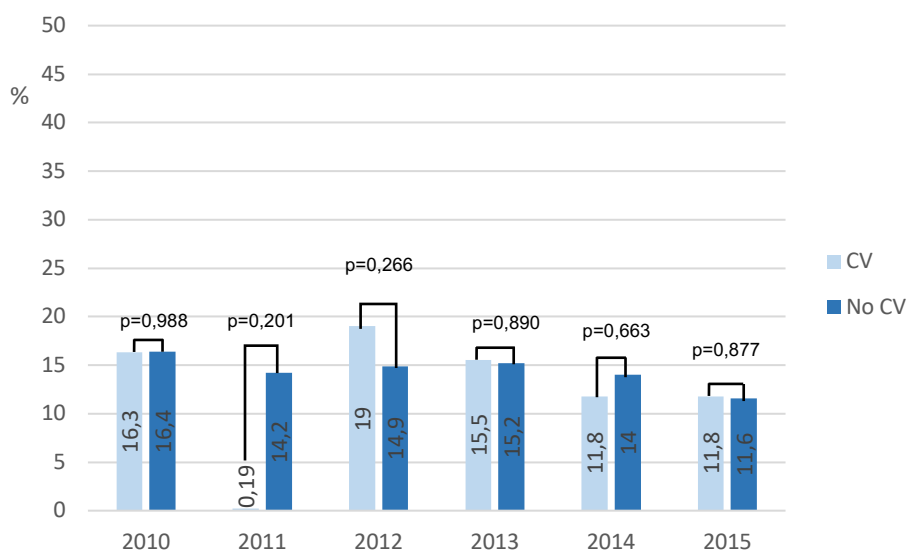


Figura 72. Proporción de pacientes según si padecen ECV que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

CV: Enfermedad cerebrovascular.

En la figura 73 se compara la asistencia a consulta por procesos respiratorios de los pacientes con ECV según su estado vacunal durante la campaña de la gripe y en la figura 74 fuera de ésta.

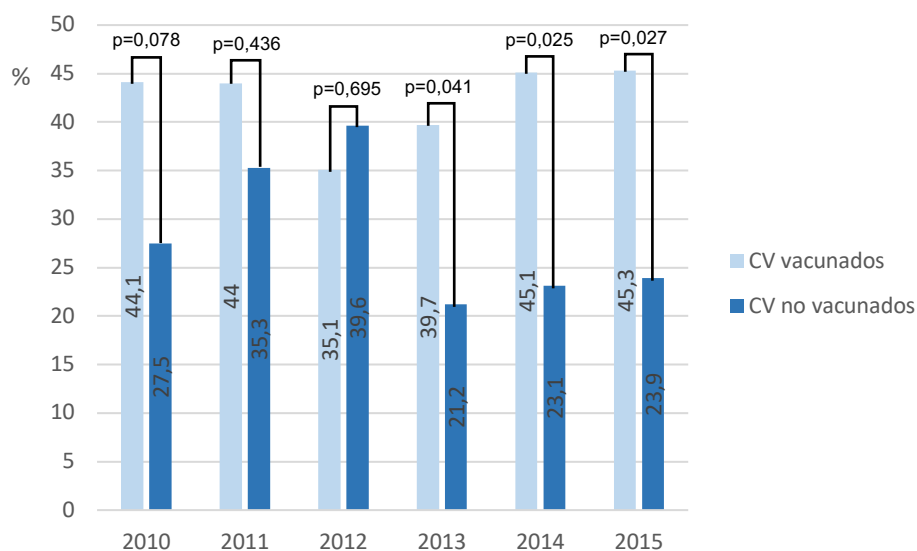


Figura 73. Proporción de pacientes con ECV según su estado vacunal que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 110).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

CV: Enfermedad cerebrovascular.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

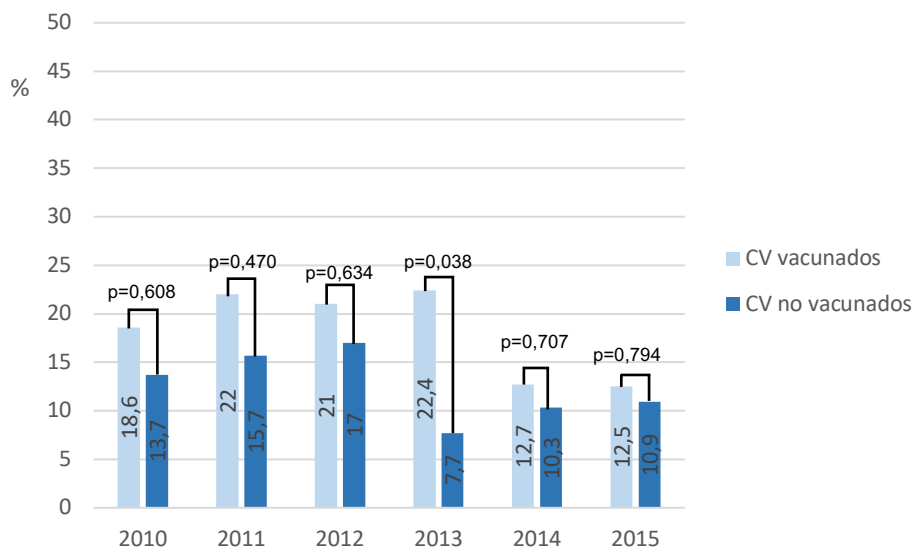


Figura 74. Proporción de pacientes con ECV según su estado vacunal que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 110).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

CV: Enfermedad cerebrovascular.

En la figura 75 se compara la asistencia a consulta por procesos respiratorios según si los pacientes presentan ERC durante la campaña de la gripe y en la figura 76 fuera de ésta.

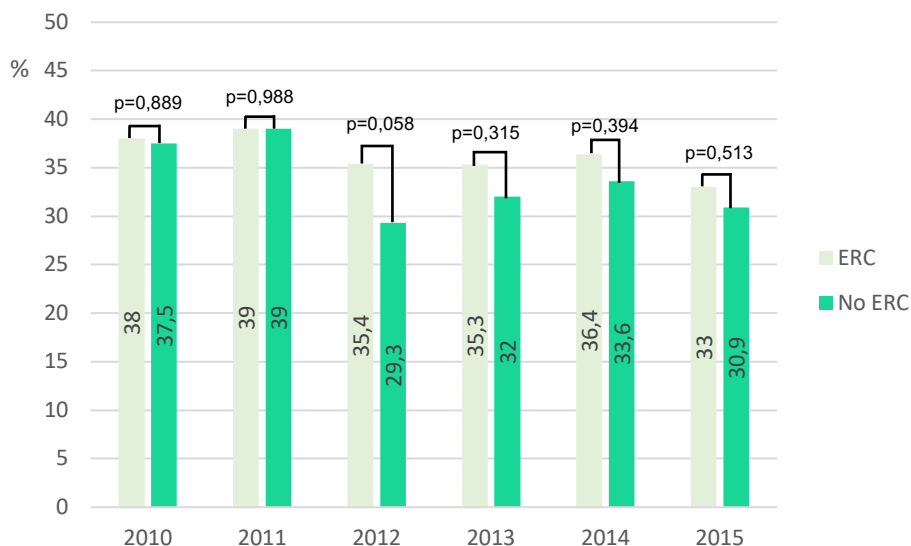


Figura 75. Proporción de pacientes según si padecen ERC que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n=1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

ERC: Enfermedad Renal Crónica.

## Resultados

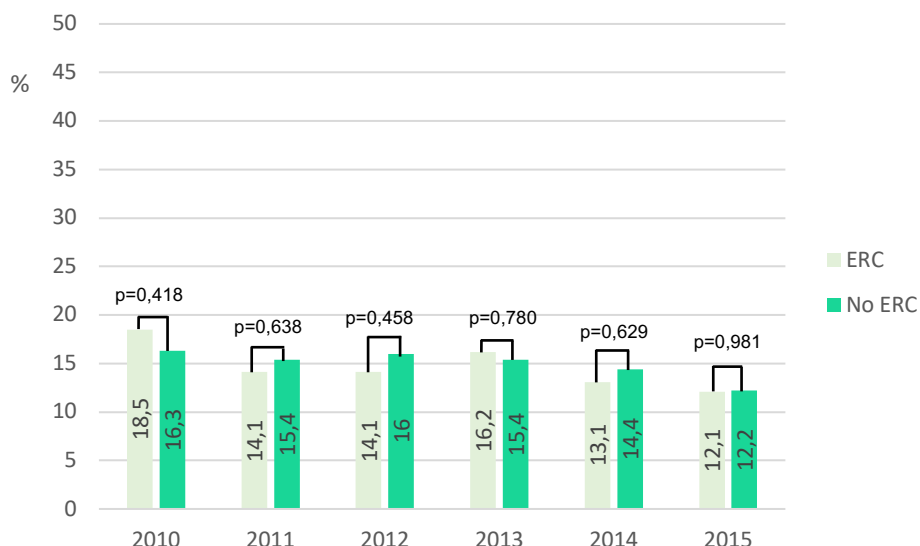


Figura 76. Proporción de pacientes según si padecen ERC que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

ERC: Enfermedad Renal crónica.

En la figura 77 se compara la asistencia a consulta por procesos respiratorios de los pacientes con ERC según su estado vacunal durante la campaña de la gripe y en la figura 78 fuera de ésta.

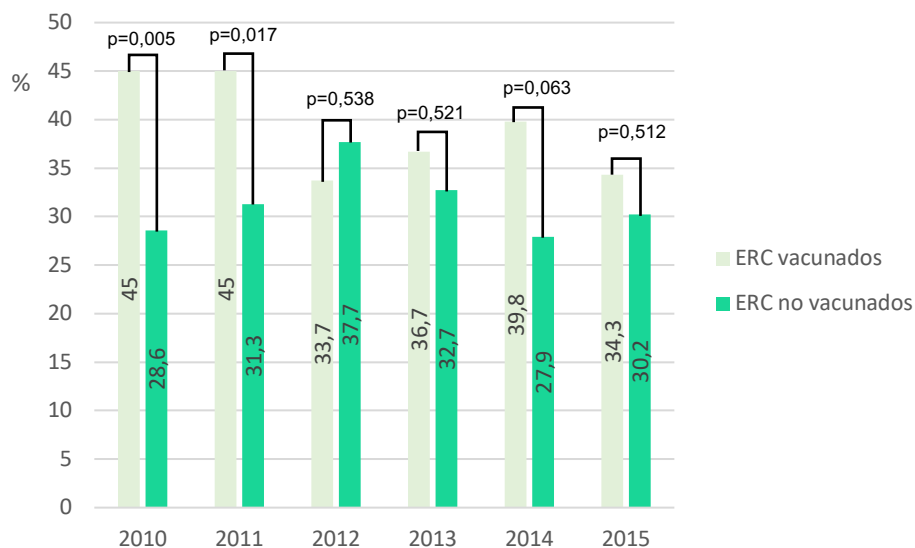


Figura 77. Proporción de pacientes con ERC según su estado vacunal que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 297).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

ERC: Enfermedad Renal crónica.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

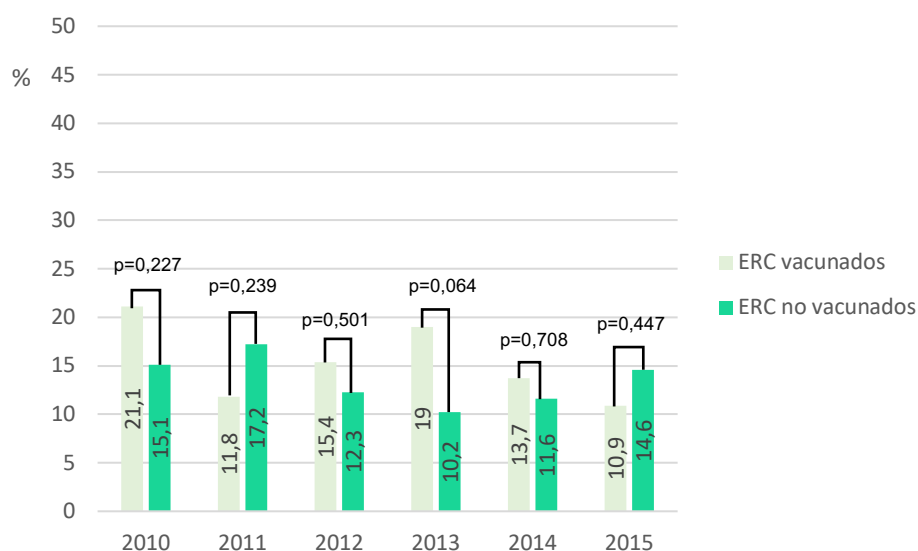


Figura 78. Proporción de pacientes con ERC según su estado vacunal que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 297).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

ERC: Enfermedad Renal crónica.

En la figura 79 se compara la asistencia a consulta por procesos respiratorios según si los pacientes que forman parte del grupo de miscelánea durante la campaña de la gripe y en la figura 80 fuera de ésta.

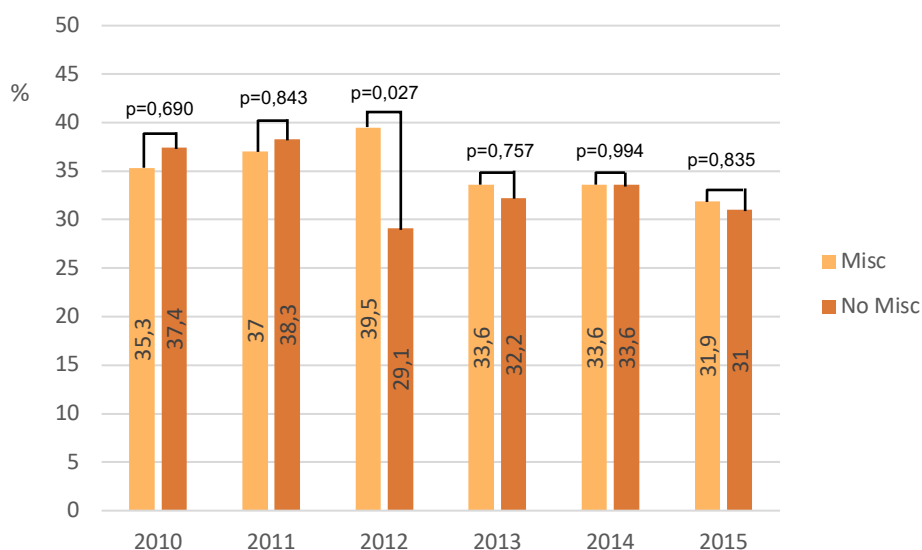


Figura 79. Proporción de pacientes según si forman parte del grupo de miscelánea que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n=1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

Misc: miscelánea.

## Resultados

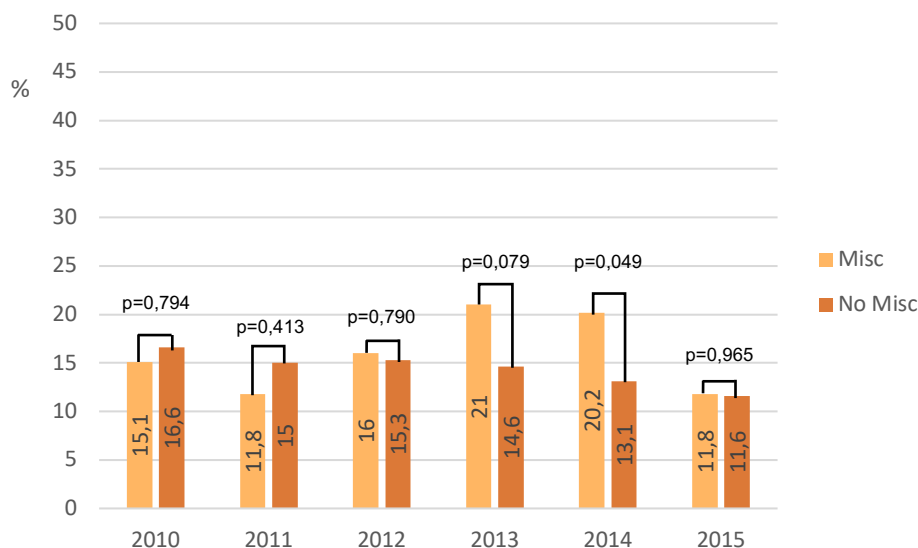


Figura 80. Proporción de pacientes según si forman parte del grupo de miscelánea que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

Misc: miscelánea.

En la figura 81 se compara la asistencia a consulta por procesos respiratorios de los pacientes del grupo de miscelánea según su estado vacunal durante la campaña de la gripe y en la figura 82 fuera de ésta.

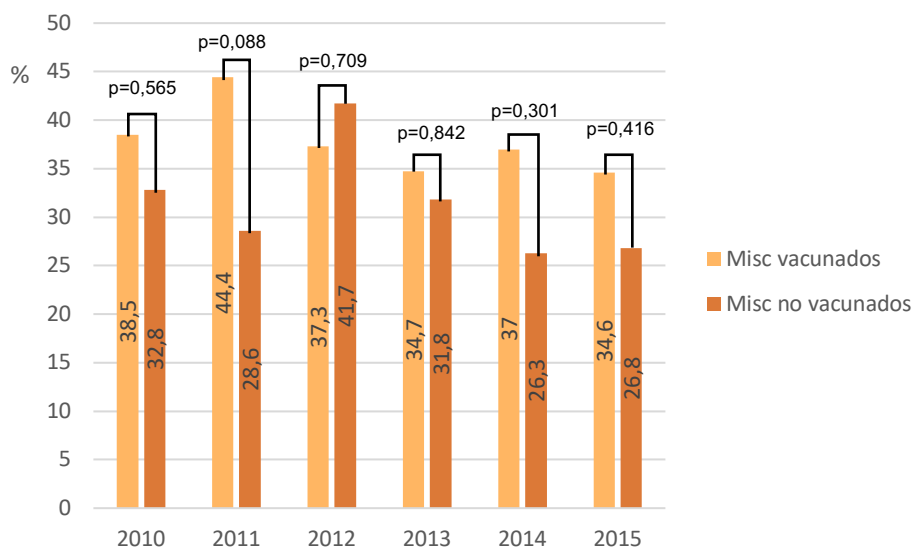


Figura 81. Proporción de pacientes del grupo de miscelánea según su estado vacunal que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 119).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

Misc: miscelánea.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

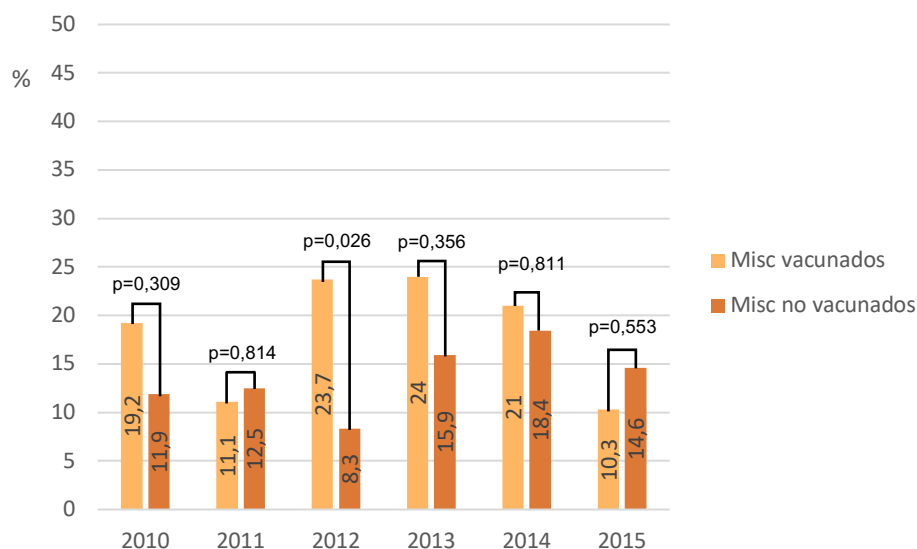


Figura 82. Proporción de pacientes del grupo de miscelánea según su estado vacunal que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 119).

Comparación de grupos, test chi-cuadrado.

Misc: miscelánea.

En la figura 83 se compara la asistencia a consulta por procesos respiratorios según si los pacientes forman parte del grupo de riesgo alto durante la campaña de la gripe y en la figura 84 fuera de ésta.

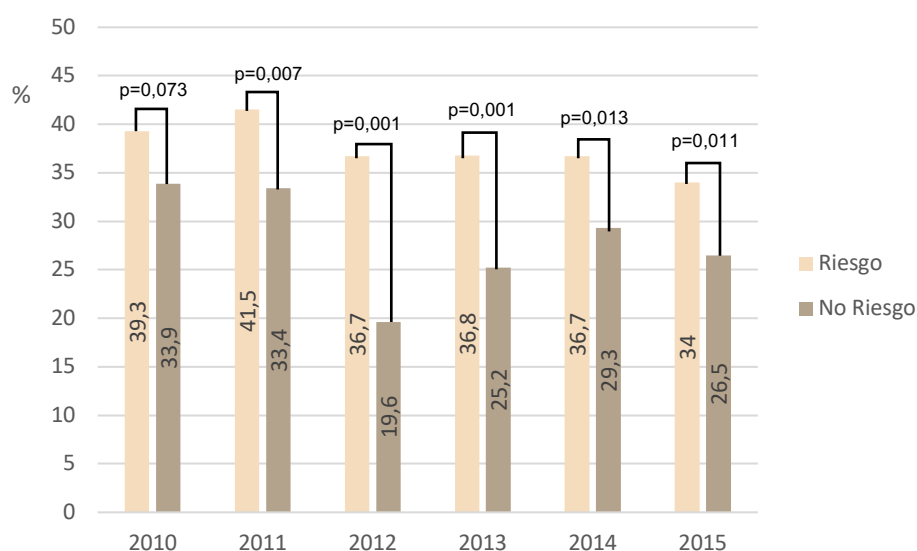


Figura 83. Proporción de pacientes según si forman parte del grupo de riesgo alto que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n=1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.



## Resultados

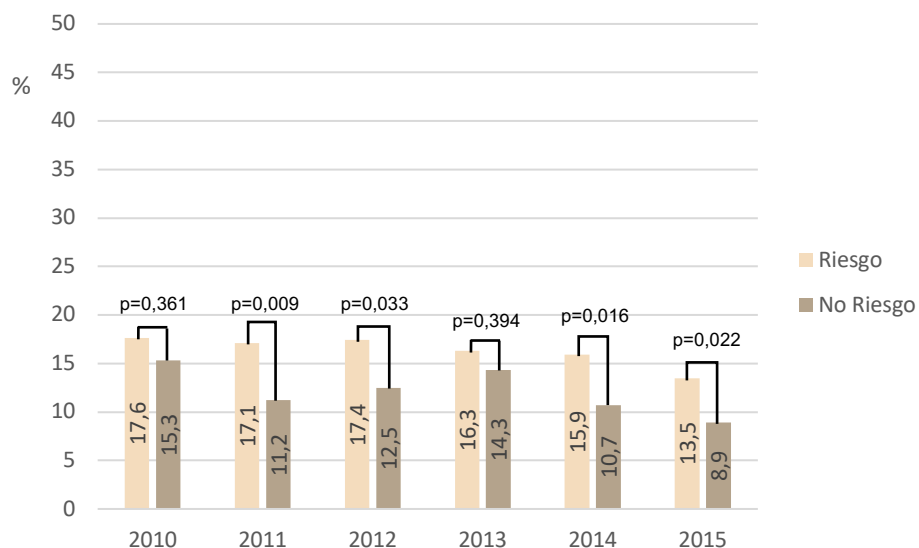


Figura 84. Proporción de pacientes según si forman parte del grupo de riesgo alto que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

En la figura 85 se compara la asistencia a consulta por procesos respiratorios de los pacientes que forman parte del grupo de riesgo alto según su estado vacunal durante la campaña de la gripe y en la figura 86 fuera de ésta.

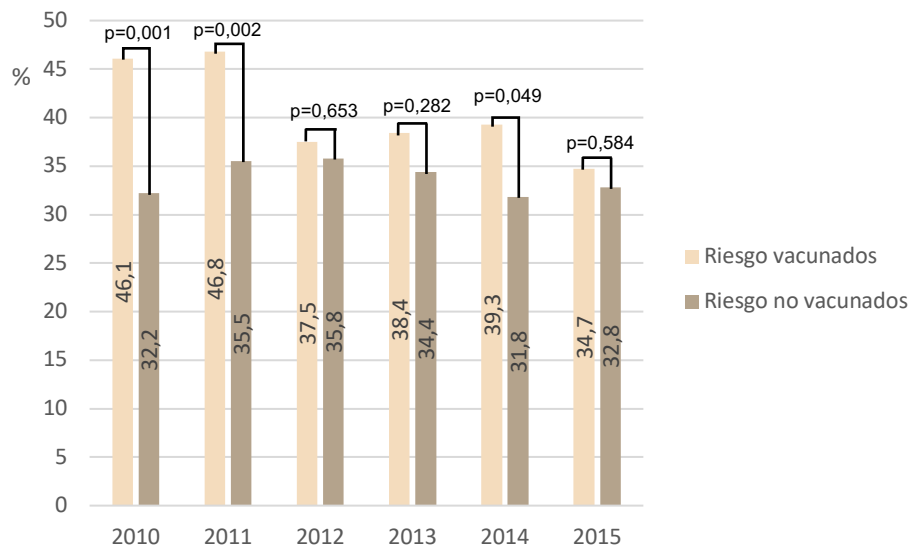


Figura 85. Proporción de pacientes que forman parte del grupo de riesgo alto según su estado vacunal que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 767).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

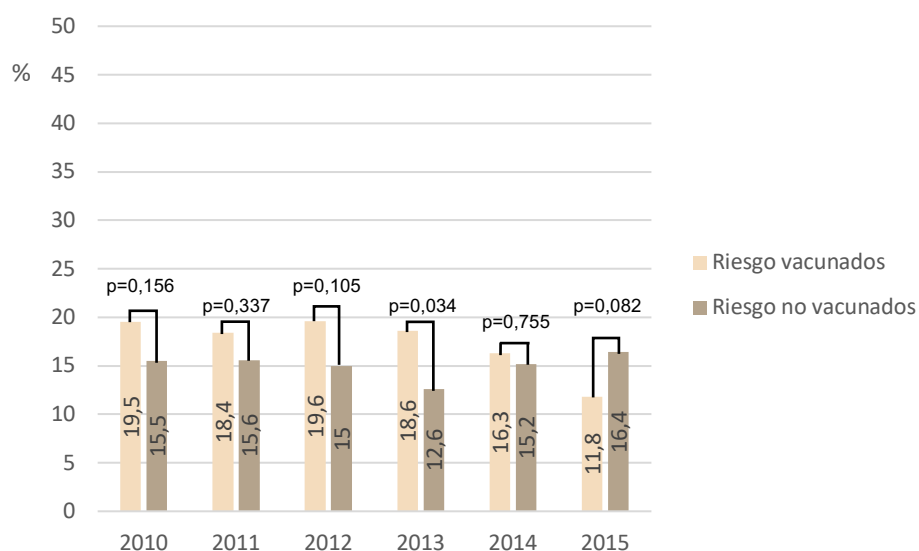


Figura 86. Proporción de pacientes que forman parte del grupo de riesgo alto según su estado vacunal que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 767). Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

En la figura 87 se observa la **media del número de consultas** por paciente según su estado de vacunación al médico de Atención Primaria, del Punto de Atención Continuada y urgencias hospitalarias **fuera de la campaña** de la gripe (de abril a septiembre) por bronquitis aguda, reagudización EPOC, faringitis aguda, **infección de vías respiratorias** y gripe.

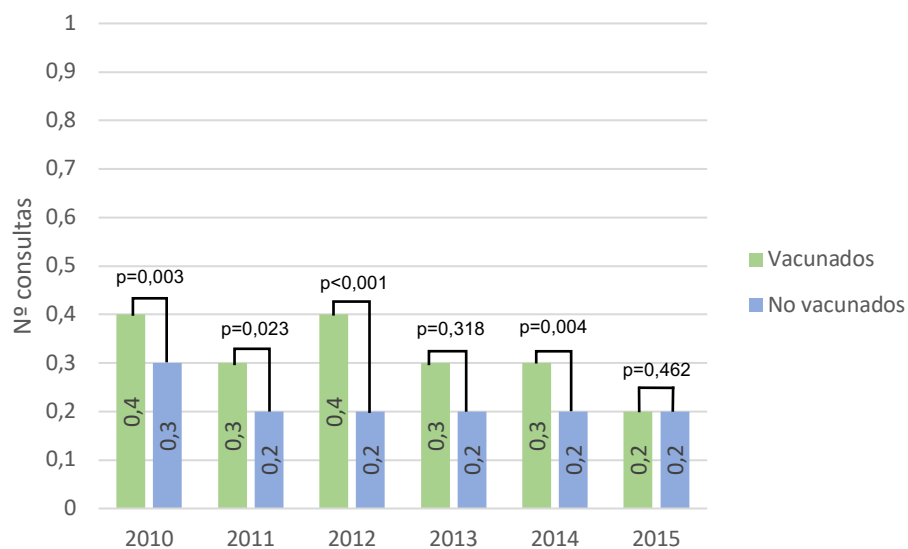


Figura 87. Media número de consultas por paciente, según estado vacunación, a un centro sanitario fuera de la campaña de la vacuna de la gripe por procesos respiratorios (n=1.194). Comparación de medias entre grupos, prueba t de Student.

## Resultados

El porcentaje de pacientes que acude al CS por procesos respiratorios fuera de la temporada de la campaña de la gripe se representa en la figura 88, por cupos en la figura 89 y según grupos de edad en la figura 90.

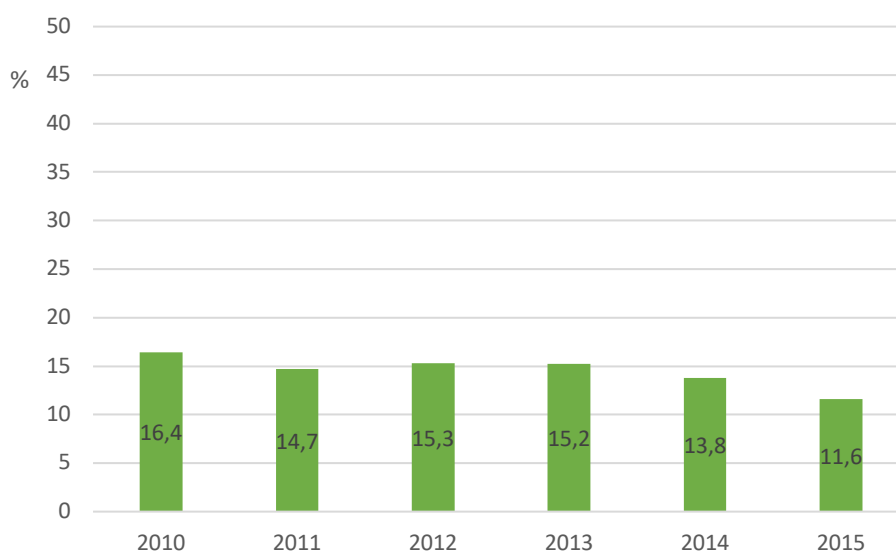


Figura 88. Proporción de pacientes que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).

Al comparar las diferencias de proporciones de la asistencia a consulta de Atención Primaria por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal (análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis) se observaron diferencias estadísticamente significativas en todas las temporadas ( $p < 0,001$ ). En la tabla 31 se compara la proporción de asistencia a las consultas en las diferentes temporadas.

Tabla 31. P-valor de la comparación anual de la asistencia a consulta de Atención Primaria por procesos respiratorios fuera de la campaña de la gripe (n=1.194).

	2010	2011	2012	2013	2014
2011	0,25	-	-	-	-
2012	0,567	0,460	-	-	-
2013	0,120	0,923	0,678	-	-
2014	0,023	0,402	0,120	0,357	-
2015	0,001	0,028	0,005	0,012	0,218

Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

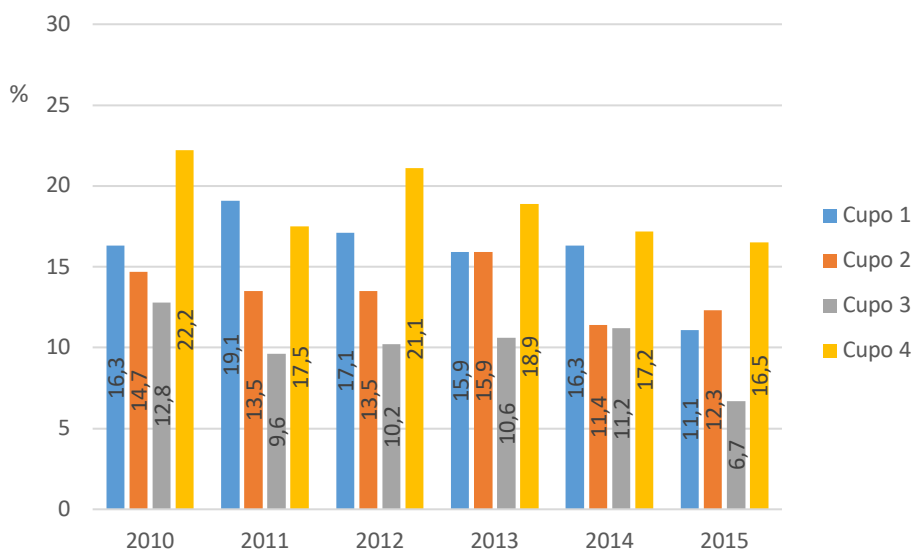


Figura 89. Proporción de pacientes por cupos que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).

Al analizar las diferencias de proporciones de la asistencia a consulta de Atención Primaria por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal según cupos (análisis no paramétrico para K muestras independientes de Kruskal-Wallis) se observaron diferencias estadísticamente significativas en todas las temporadas excepto en 2014 ( $p=0,056$ ). En 2010  $p=0,007$ , en 2011  $p=0,004$ , 2012  $p= 0,002$ , en 2013  $p=0,046$  y en 2015  $p=0,002$ . En la tabla 32 se compara la proporción de asistencia a las consultas fuera de las distintas temporadas 2010, 2011, 2012, 2013 y 2015 según cupo.

## Resultados

Tabla 32. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes que van a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios en 2010, 2011, 2012, 2013 y 2015 (n=1.194).

Temporada 2010	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	0,547	-	-
Cupo 3	0,230	0,510	-
Cupo 4	0,064	0,008	0,001
Temporada 2011	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	0,059	-	-
Cupo 3	0,001	0,123	-
Cupo 4	0,648	0,141	0,004
Temporada 2012	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	0,222	-	-
Cupo 3	0,018	0,292	-
Cupo 4	0,282	0,014	<0,001
Temporada 2013	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	0,986	-	-
Cupo 3	0,075	0,062	-
Cupo 4	0,357	0,288	0,005
Temporada 2015	Cupo 1	Cupo 2	Cupo 3
Cupo 2	0,614	-	-
Cupo 3	0,075	0,017	-
Cupo 4	0,053	0,119	<0,001

Comparación entre grupos, prueba U de Mann-Whitney.

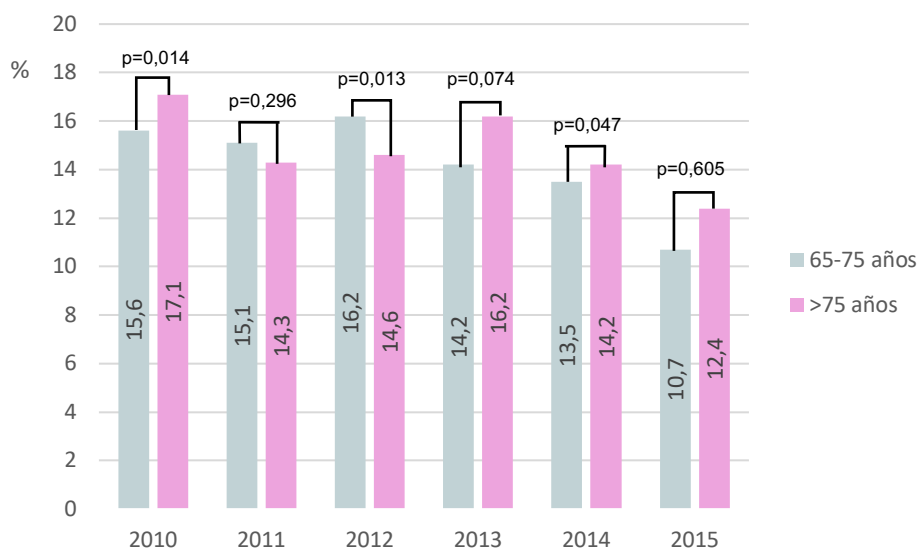


Figura 90. Proporción de pacientes por grupos de edad que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.

En la tabla 33 se representa el porcentaje de pacientes que acude al CS por procesos respiratorios durante y fuera de la temporada de la campaña de la gripe según si pertenecen o no al grupo de riesgo alto. Además en la tabla 34 se comparan dentro del grupo de riesgo alto los pacientes que acuden por procesos respiratorios según su estado vacunal.

Tabla 33. Proporción de pacientes según si pertenecen al grupo de riesgo alto que van a la consulta de Atención Primaria por procesos respiratorios en cada temporada de la gripe y fuera de ésta, y p-valor de la comparación entre ellos (n=1.194).

Temporada gripe	Durante la temporada gripal			Fuera de temporada gripal		
	Pacientes riesgo alto (%)	Pacientes no riesgo alto (%)	p*	Pacientes riesgo alto (%)	Pacientes sin riesgo alto (%)	p**
2010	95,3	90,6	0,002	17,6	15,3	0,361
2011	95,4	90,8	0,003	17,1	11,2	0,009
2012	94,9	86,7	0,001	17,4	12,5	0,033
2013	95,2	88,3	0,001	16,3	14,3	0,394
2014	94,1	89,5	0,006	15,9	10,7	0,016
2015	93,5	88,5	0,005	13,5	8,9	0,022

*p\**: p valor de la comparación de la proporción durante la temporada gripal entre pacientes del grupo de riesgo alto y los que no pertenecen a este grupo, test chi-cuadrado; *p\*\**: p valor de la comparación de la proporción fuera de la temporada gripal entre pacientes del grupo de riesgo alto y los que no pertenecen a este grupo, test chi-cuadrado.

Tabla 34. Proporción de pacientes del grupo de riesgo alto que van a la consulta de Atención Primaria por procesos respiratorios en cada temporada de la gripe, y fuera de ésta, según estado vacunal y p-valor de la comparación entre ellos (n=767).

Temporada gripe	Durante la temporada gripal			Fuera de temporada gripal		
	Pacientes vacunados (%)	Pacientes no vacunados (%)	p*	Pacientes vacunados (%)	Pacientes no vacunados (%)	p**
2010	98,5	92	0,001	19,5	15,5	0,156
2011	97,3	93,3	0,009	18,4	15,6	0,337
2012	97,1	92,5	0,005	19,6	15	0,105
2013	97,3	91,8	0,001	18,6	12,6	0,034
2014	96	90,5	0,003	16,3	15,2	0,755
2015	93,5	93,5	0,995	11,8	16,4	0,082

*p\**: p valor de la comparación de la proporción durante la temporada gripal entre pacientes vacunados y los que no, test chi-cuadrado; *p\*\**: p valor de la comparación de la proporción fuera de la temporada gripal entre pacientes vacunados y los que no, test chi-cuadrado.

### 4.3.5 Asistencia por gripe

La **media del número de consultas** por paciente, según su estado de vacunación y sexo, realizadas al médico de Atención Primaria, al Punto de Atención Continuada o a urgencias hospitalarias con el diagnóstico específico de **gripe durante la campaña** se observa en la tabla 35, además del número absoluto de diagnósticos.

Tabla 35. Media del número de consultas por gripe por paciente durante la campaña gripal según estado vacunal y sexo, y número de diagnósticos de gripe registrados en el CS (n=1.194).

Temporada gripe	Nº consultas pº vacunados (n±DT)	Nº consultas pº no vacunados (n±DT)	p*	Nº consultas de hombres (n±DT)	Nº consultas de pº mujeres (n±DT)	p**	Nº diagnósticos de gripe
2010	0,01±0,07	0,01±0,10	0,651	0,01±0,11	0±0,06	0,084	7
2011	0,01±0,07	0,01±0,16	0,070	0±0,05	0,01±0,15	0,005	10
2012	0,03±0,33	0,01±0,20	0,171	0,01±0,15	0,03±0,32	0,052	24
2013	0,01±0,13	0,01±0,15	0,586	0,01±0,15	0,01±0,13	0,332	11
2014	0,01±0,16	0,02±0,10	0,156	0±0,07	0,02±0,20	0,027	13
2015	0,01±0,18	0,01±0,12	0,850	0,02±0,20	0,01±0,13	0,005	16

p\*: p valor de la comparación de nº de consultas entre pacientes vacunados y no vacunados, prueba t de Student; p\*\*: p valor de la comparación de nº consultas entre pacientes hombres y mujeres, prueba t de Student.

### 4.4 Utilización de antibióticos

En la tabla 36 se exponen todos los antibióticos pautados por procesos respiratorios en las diferentes consultas del CS desde 2010 hasta 2016.

Tabla 36. Antibióticos pautados desde 2010 hasta 2016 por procesos respiratorios.

Antibiótico	Dosis (mg)
Amoxicilina	500
	750
	1000
Amoxicilina-ácido clavulánico	500/125
	875/125
	1000/62,5
Cefditoren pivoxilo	400
Cefixima	400
Cefuroxima	500
Ciprofloxacino	500
Claritromicina	500
Fosfomicina	500
Levofloxacino	500
Moxifloxacino	400

#### 4.4.1 Uso antibióticos entre vacunados y no vacunados

En la siguiente figura 91 se representa la media de antibióticos pautados por procesos respiratorios por paciente diferenciando entre vacunados y no vacunados en cada temporada gripal.

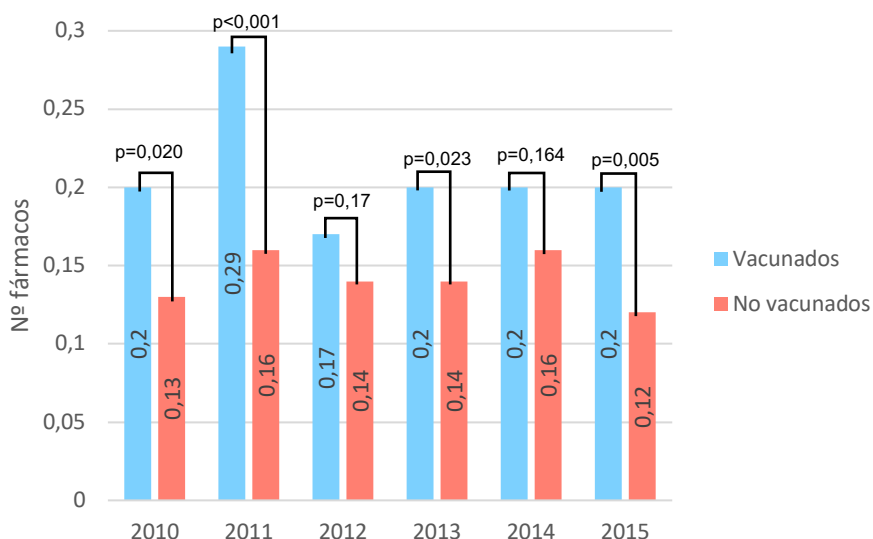


Figura 91. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal (n=1.194).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.



## Resultados

Y en la siguiente figura 92 fuera de la temporada gripal.

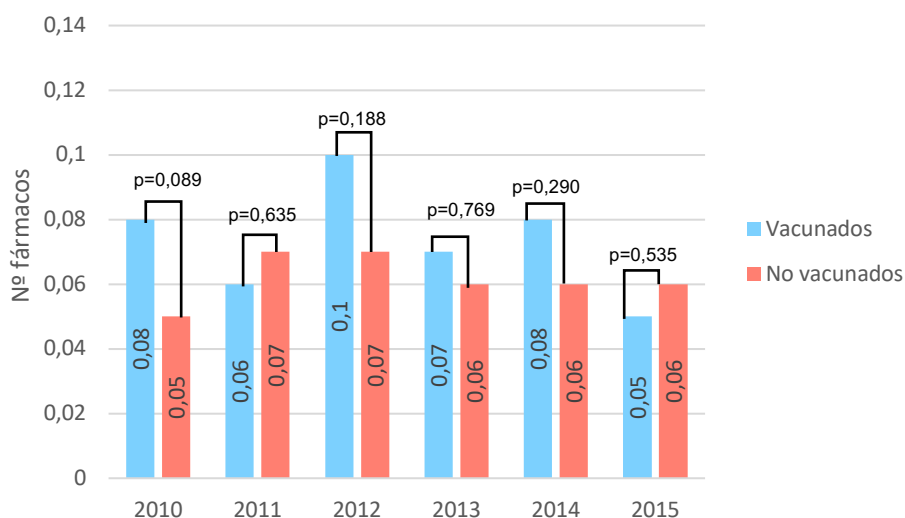


Figura 92. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal (n=1.194).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

### 4.4.2 Uso de antibióticos según vacunación

El porcentaje de pacientes según si se ha pautado o no antibiótico durante la campaña de la gripe y fuera de ella en los centros sanitarios por procesos respiratorios se refleja en la tabla 37.

Tabla 37. Proporción de pacientes según si se les ha pautado o no antibiótico durante y fuera de la campaña de la gripe en centros sanitarios por procesos respiratorios y p-valor de la comparación en la misma temporada (n=1.194).

Temporada gripe	Durante la temporada gripal			Fuera de temporada gripal		
	Pacientes sin antibiótico (%)	Pacientes con antibiótico (%)	p*	Pacientes sin antibiótico (%)	Pacientes con antibiótico (%)	p**
2010	87,8	12,2	<0,001	94,3	5,7	<0,001
2011	82,2	17,8	<0,001	94,7	5,3	<0,001
2012	87,5	12,5	<0,001	93,5	6,5	<0,001
2013	86,5	13,5	<0,001	94,5	5,5	<0,001
2014	85,8	14,2	<0,001	93,8	6,2	<0,001
2015	87,2	12,8	<0,001	95,9	4,1	<0,001

p\*: p valor de la comparación de la proporción durante la temporada gripal entre pacientes que han precisado antibiótico y los que no, test chi-cuadrado; p\*\*: p valor de la comparación de la proporción

fuera de la temporada gripal entre pacientes que han precisado antibiótico y los que no, test chi-cuadrado.

### 4.4.3 Uso de antibióticos entre sexos

En la figura 93 se observa la media de antibióticos pautados por procesos respiratorios por paciente diferenciando entre hombres y mujeres en cada temporada gripal.

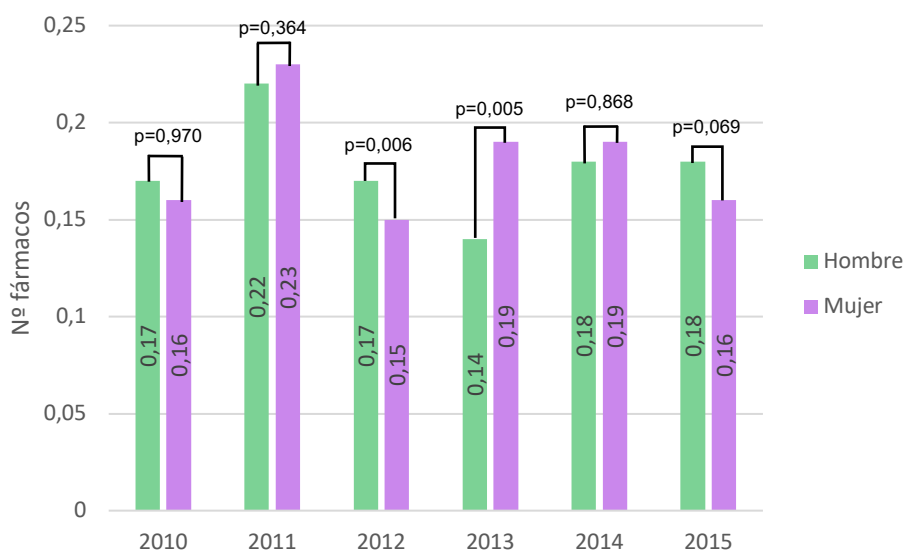


Figura 93. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal según sexo(n=1.194).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

#### 4.4.3.1 Uso de antibióticos en hombres

En la figura 94 se analiza la media de antibióticos pautados en hombres por procesos respiratorios diferenciando entre vacunados y no vacunados en cada temporada gripal y en la figura 95 fuera de cada temporada gripal.

## Resultados

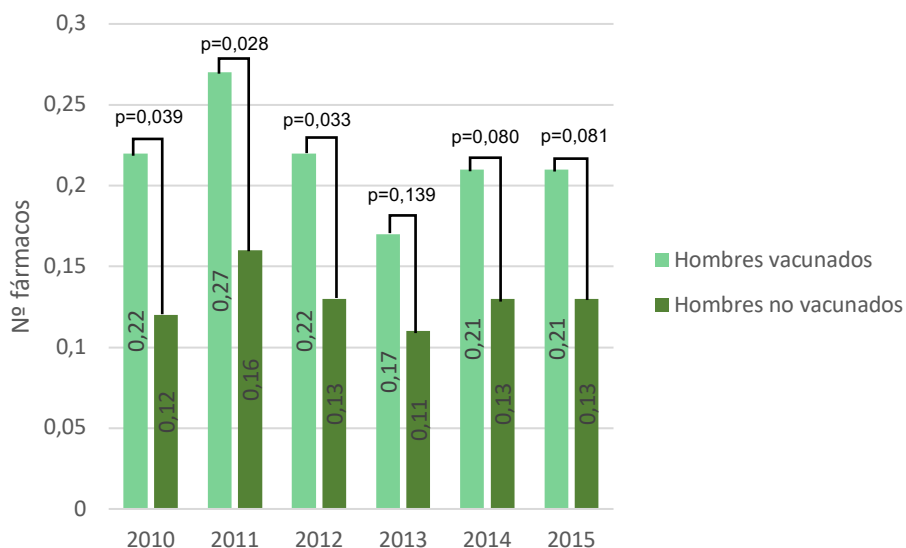


Figura 94. Media del número de antibióticos pautados por hombre por procesos respiratorios en cada temporada gripal (n=467).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

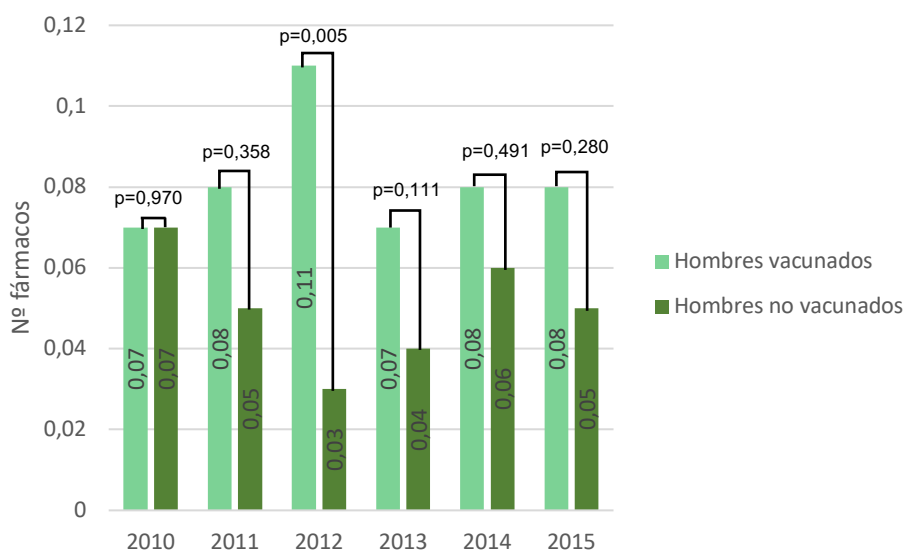


Figura 95. Media del número de antibióticos pautados por hombre por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal (n=467).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

### 4.4.3.2 Uso de antibióticos en mujeres

En la figura 96 se representa la media de antibióticos pautados en mujeres por procesos respiratorios diferenciando entre vacunados y no vacunados en cada temporada gripal y en la figura 97 fuera de cada temporada gripal.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

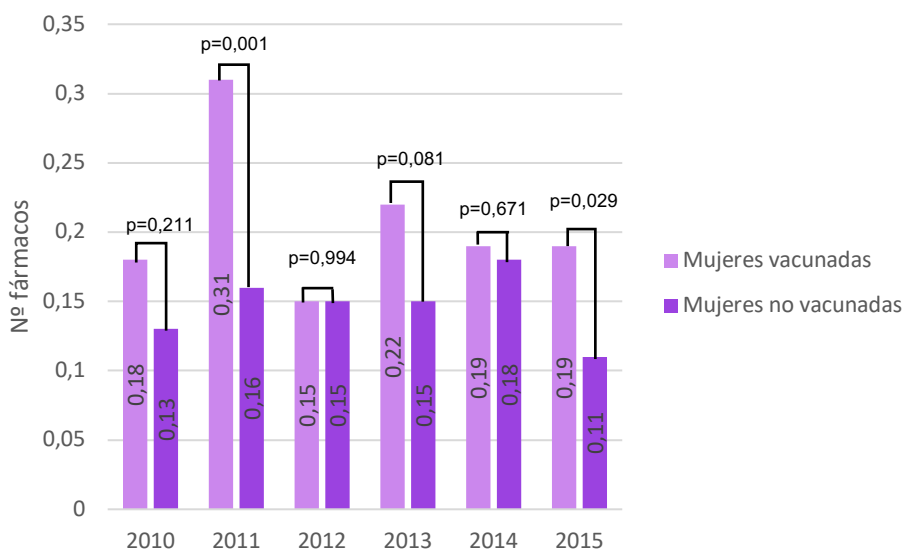


Figura 96. Media del número de antibióticos pautados por mujer por procesos respiratorios en cada temporada gripal (n=727).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

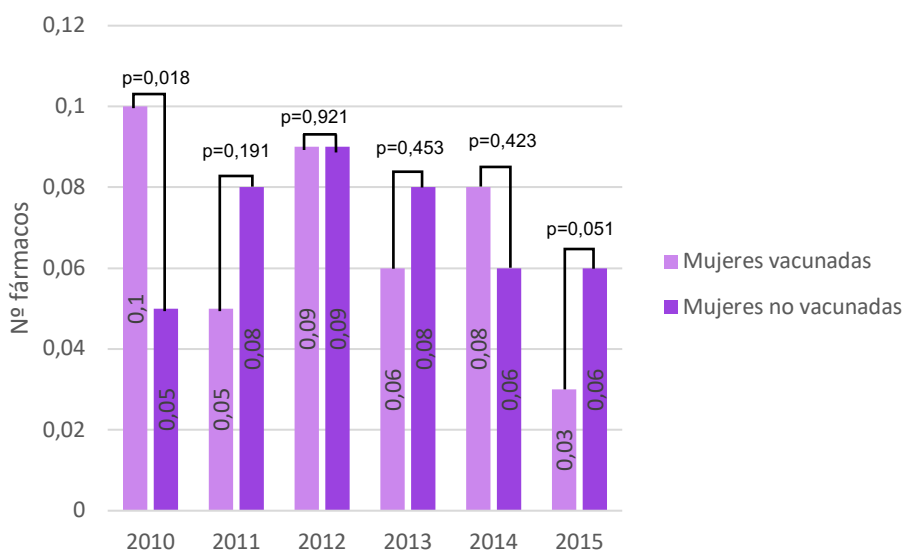


Figura 97. Media del número de antibióticos pautados por mujer por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal (n=727).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

### 4.4.4 Comparación del uso de antibióticos entre cupos

En la tabla 38 se refleja la media de antibióticos pautados por procesos respiratorios por paciente diferenciando entre cupos en cada temporada gripal y p-valor de la comparación entre cupos por temporadas.

## Resultados

Tabla 38. Media de antibióticos pautados por procesos respiratorios por paciente diferenciando entre cupos en cada temporada gripal y P-valor de la comparación entre los diferentes cupos en cada temporada (n=1.194).

Temporada 2010	Media nº antibióticos (n±DT)	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	0,2±0,4	0,257	-	-	-
Cupo 2	0,2±0,5		0,999	-	-
Cupo 3	0,1±0,5		0,999	0,999	-
Cupo 4	0,2±0,5		0,999	0,999	0,286
Temporada 2011	Media nº antibióticos (n±DT)	p*	p*	p**	p***
Cupo 1	0,2±0,6	0,649	-	-	-
Cupo 2	0,3±0,6		0,999	-	-
Cupo 3	0,2±0,5		0,999	0,999	-
Cupo 4	0,2±0,6		0,999	0,999	0,999
Temporada 2012	Media nº antibióticos (n±DT)	p*	p*	p**	p***
Cupo 1	0,2±0,4	0,076	-	-	-
Cupo 2	0,2±0,5		0,999	-	-
Cupo 3	0,1±0,4		0,857	0,064	-
Cupo 4	0,2±0,5		0,999	0,999	0,455
Temporada 2013	Media nº antibióticos (n±DT)	p*	p*	p**	p***
Cupo 1	0,2±0,5	<0,001	-	-	-
Cupo 2	0,3±0,6		0,086	-	-
Cupo 3	0,1±0,4		0,282	<0,001	-
Cupo 4	0,1±0,4		0,999	0,005	0,999
Temporada 2014	Media nº antibióticos (n±DT)	p*	p*	p**	p***
Cupo 1	0,2±0,5	0,001	-	-	-
Cupo 2	0,2±0,5		0,999	-	-
Cupo 3	0,1±0,4		0,165	0,007	-
Cupo 4	0,3±0,6		0,868	0,999	0,001
Temporada 2015	Media nº antibióticos (n±DT)	p*	p*	p**	p***
Cupo 1	0,2±0,5	<0,001	-	-	-
Cupo 2	0,3±0,6		0,195	-	-
Cupo 3	0,1±0,3		0,229	<0,001	-
Cupo 4	0,1±0,4		0,999	0,015	0,962

DT: desviación típica; p\*: p valor de la comparación de las medias, test de ANOVA; p\*\*: p valor de la comparación de la media del número de antibióticos de los pacientes del cupo 1 con el correspondiente de la columna mediante test de Bonferroni; p\*\*\*: p valor de la comparación de la media del número de

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

*antibióticos de los pacientes del cupo 2 con el correspondiente de la columna mediante test de Bonferroni; p\*\*\*\*: p valor de la comparación de la media del número de antibióticos de los pacientes del cupo 3 con el correspondiente de la columna mediante test de Bonferroni.*

Y en la tabla 39 se representa la media de antibióticos por procesos respiratorios en los pacientes vacunados según el cupo y el p-valor de la comparación entre cupos por cada temporada gripal.

## Resultados

Tabla 39. Media del número de antibióticos pautados por paciente vacunado por procesos respiratorios en cada temporada gripal entre cupos y P-valor de la comparación entre los diferentes cupos en cada temporada (n=1.194).

Temporada 2010	Media nº antibióticos (n±DT)	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	0,2±0,6	0,516	-	-	-
Cupo 2	0,2±0,6		0,999	-	-
Cupo 3	0,1±0,6		0,876	0,999	-
Cupo 4	0,2±0,5		0,999	0,999	0,999
Temporada 2011	Media nº antibióticos (n±DT)		p*	p**	p***
Cupo 1	0,3±0,6	0,518	-	-	-
Cupo 2	0,3±0,8		0,999	-	-
Cupo 3	0,3±0,6		0,999	0,999	-
Cupo 4	0,2±0,6		0,999	0,888	0,999
Temporada 2012	Media nº antibióticos (n±DT)		p*	p**	p***
Cupo 1	0,2±0,5	0,162	-	-	-
Cupo 2	0,2±0,6		0,999	-	-
Cupo 3	0,1±0,4		0,343	0,274	-
Cupo 4	0,2±0,4		0,999	0,999	0,999
Temporada 2013	Media nº antibióticos (n±DT)		p*	p**	p***
Cupo 1	0,2±0,6	0,002	-	-	-
Cupo 2	0,3±0,6		0,851	-	-
Cupo 3	0,1±0,4		0,222	0,003	-
Cupo 4	0,2±0,4		0,866	0,027	0,999
Temporada 2014	Media nº antibióticos (n±DT)		p*	p**	p***
Cupo 1	0,2±0,5	0,002	-	-	-
Cupo 2	0,3±0,6		0,999	-	-
Cupo 3	0,1±0,3		0,082	0,002	-
Cupo 4	0,2±0,6		0,999	0,999	0,020
Temporada 2015	Media nº antibióticos (n±DT)		p*	p**	p***
Cupo 1	0,2±0,6	0,001	-	-	-
Cupo 2	0,3±0,7		0,999	-	-
Cupo 3	0,1±0,3		0,066	0,001	-
Cupo 4	0,2±0,4		0,999	0,114	0,999

DT: desviación típica; p\*: p valor de la comparación de las medias, test de ANOVA; p\*\*: p valor de la comparación de la media del número de antibióticos de los pacientes del cupo 1 con el correspondiente de la columna mediante test de Bonferroni; p\*\*\*: p valor de la comparación de la media del número de

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

*antibióticos de los pacientes del cupo 2 con el correspondiente de la columna mediante test de Bonferroni;*  
*p\*\*\*\*: p valor de la comparación de la media del número de antibióticos de los pacientes del cupo 3 con el correspondiente de la columna mediante test de Bonferroni.*

En la tabla 40 se representa el porcentaje de pacientes en los que se ha pautado antibiótico por procesos respiratorios en cada temporada gripal clasificándolos por cupos y p-valor de la comparación entre éstos, en la tabla 41 se refleja el porcentaje fuera de la temporada gripal y el p-valor de la comparación entre cupos.



## Resultados

Tabla 40. Distribución de pacientes en los que se ha pautado antibiótico por procesos respiratorios en cada temporada gripal clasificándolos por cupos y P-valor de la comparación entre los diferentes cupos en cada temporada (n=1.194).

Temporada 2010	Pacientes con antibiótico (%)	p*	p**	p***
Cupo 1	12,3	-	-	-
Cupo 2	13,8	0,313	-	-
Cupo 3	7,7	0,017	<0,001	-
Cupo 4	15,1	0,058	0,326	<0,001
Temporada 2011	Pacientes con antibiótico (%)	p*	p**	p***
Cupo 1	17,9	-	-	-
Cupo 2	18	0,982	-	-
Cupo 3	16,7	<0,001	0,384	-
Cupo 4	18,5	0,127	0,719	0,231
Temporada 2012	Pacientes con antibiótico (%)	p*	p**	p***
Cupo 1	13,1	-	-	-
Cupo 2	14,4	0,396	-	-
Cupo 3	8,7	0,001	<0,001	-
Cupo 4	13,8	0,654	0,684	<0,001
Temporada 2013	Pacientes con antibiótico (%)	p*	p**	p***
Cupo 1	13,1	-	-	-
Cupo 2	20,7	<0,001	-	-
Cupo 3	7,1	<0,001	0,003	-
Cupo 4	12,5	0,631	<0,001	<0,001
Temporada 2014	Pacientes con antibiótico (%)	p*	p**	p***
Cupo 1	14,7	-	-	-
Cupo 2	17,4	0,087	-	-
Cupo 3	7,1	<0,001	<0,001	-
Cupo 4	17,8	0,050	0,753	<0,001
Temporada 2015	Pacientes con antibiótico (%)	p*	p**	p***
Cupo 1	12,3	-	-	-
Cupo 2	18	<0,001	-	-
Cupo 3	7,7	<0,001	<0,001	-
Cupo 4	12,8	0,755	<0,001	<0,001

p\*: p valor de la comparación de la distribución de pacientes con antibiótico del cupo 1 con el correspondiente de la columna, test chi-cuadrado; p\*\*: p valor de la comparación de la distribución de pacientes con antibiótico del cupo 2 con el correspondiente de la columna, test chi-cuadrado; p\*\*\*: p valor de la comparación de la distribución de pacientes con antibiótico del cupo 3 con el correspondiente de la columna, test chi-cuadrado.

Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

Tabla 41. Distribución de pacientes en los que se ha pautado antibiótico por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal clasificándolos por cupos y p-valor de la comparación entre los diferentes cupos en cada temporada (n=1.194).

Temporada 2010	Pacientes con antibiótico (%)	p*	p**	p***
Cupo 1	4,4	-	-	-
Cupo 2	5,1	0,428	-	-
Cupo 3	5,8	0,139	0,447	-
Cupo 4	7,4	0,003	0,016	0,103
Temporada 2011	Pacientes con antibiótico (%)	p*	p**	p***
Cupo 1	6,8	-	-	-
Cupo 2	5,1	0,086	-	-
Cupo 3	3,9	0,002	0,127	-
Cupo 4	5,7	0,312	0,482	0,030
Temporada 2012	Pacientes con antibiótico (%)	p*	p**	p***
Cupo 1	8,8	-	-	-
Cupo 2	6,3	0,023	-	-
Cupo 3	3,5	<0,001	0,001	-
Cupo 4	8,1	0,566	0,081	<0,001
Temporada 2013	Pacientes con antibiótico (%)	p*	p**	p***
Cupo 1	4,8	-	-	-
Cupo 2	7,2	0,016	-	-
Cupo 3	4,5	0,742	0,003	-
Cupo 4	5,4	0,521	0,064	0,306
Temporada 2014	Pacientes con antibiótico (%)	p*	p**	p***
Cupo 1	7,6	-	-	-
Cupo 2	6,6	0,358	-	-
Cupo 3	5,1	0,017	0,115	-
Cupo 4	5,7	0,083	0,369	0,517
Temporada 2015	Pacientes con antibiótico (%)	p*	p**	p***
Cupo 1	11,2	-	-	-
Cupo 2	12,3	<0,001	-	-
Cupo 3	6,8	0,418	<0,001	-
Cupo 4	16,5	<0,001	0,847	<0,001

p\*: p valor de la comparación de la distribución de pacientes con antibiótico del cupo 1 con el correspondiente de la columna, test chi-cuadrado; p\*\*: p valor de la comparación de la distribución de pacientes con antibiótico del cupo 2 con el correspondiente de la columna, test chi-cuadrado; p\*\*\*: p valor de la comparación de la distribución de pacientes con antibiótico del cupo 3 con el correspondiente de la columna, test chi-cuadrado.

## Resultados

En la figura 98 se observa la totalidad de antibióticos pautados según cupos desde 2010 hasta 2015 por procesos respiratorios en los pacientes mayores de 64 años y el estudio del valor de p al comparar los diferentes cupos es menor de 0,001 en todos los casos.

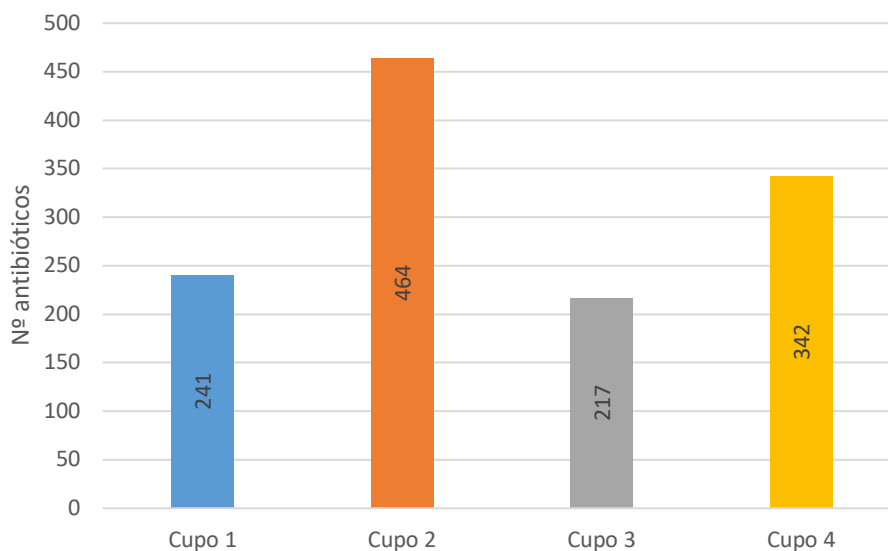


Figura 98. Número de antibióticos pautados por procesos respiratorios en pacientes mayores de 64 años desde 2010 hasta 2015 según diferentes cupos (n=1.194).

En la tabla 42 se representan los distintos antibióticos pautados por procesos respiratorios, el número de veces que se ha usado cada uno según los diferentes cupos y el valor de p al compararlos entre ellos.

Tabla 42. Frecuencia de pautas de cada antibiótico desde 2010 hasta 2015 según cupos.

Antibiótico	Dosis (mg)	Cupo 1 (n)	Cupo 2 (n)	Cupo 3 (n)	Cupo 4 (n)	Total (n)
Amoxicilina	500	47	26	12	13	98
	750	13	5	19	7	44
	1000	0	10	0	0	10
	Total	60	41	31	20	152
Amoxicilina-ácido clavulánico	500/125	54	48	52	26	180
	875/125	9	38	21	20	88
	1000/62,5	0	3	1	3	7
	Total	63	89	74	49	275
Azitromicina	500	50	116	32	162	360
Cefditoren pivoxilo	400	0	18	1	14	33
Cefixima	400	0	1	1	0	2
Cefuroxima	500	11	44	15	15	85
Ciprofloxacino	500	12	17	7	8	44
Claritromicina	500	3	18	6	9	36
Fosfomicina	500	0	1	2	3	6
Levofloxacino	500	23	37	32	41	133
Moxifloxacino	400	19	82	16	21	138

En la tabla 43 se coteja el p-valor al comparar cada antibiótico individualmente pautado por procesos respiratorios entre los cuatro cupos.

Resultados

Tabla 43. P-valor de la comparación de la frecuencia de cada antibiótico pautado por procesos respiratorios entre los diferentes cupos (n=1.194).

<b>Amoxicilina 500 mg</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>	<b>p***</b>	<b>p****</b>
Cupo 1	0,158	-	-	-
Cupo 2		0,349	-	-
Cupo 3		0,841	0,999	-
Cupo 4		0,776	0,999	0,999
<b>Amoxicilina 750 mg</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>	<b>p***</b>	<b>p****</b>
Cupo 1	0,132	-	-	-
Cupo 2		0,999	-	-
Cupo 3		0,999	0,999	-
Cupo 4		0,233	0,477	0,168
<b>Amox.-ác. clavulánico 500/125 mg</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>	<b>p***</b>	<b>p****</b>
Cupo 1	0,005	-	-	-
Cupo 2		0,999	-	-
Cupo 3		0,999	0,999	-
Cupo 4		0,008	0,010	0,009
<b>Amox.-ác. clavulánico 875/125 mg</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>	<b>p***</b>	<b>p****</b>
Cupo 1	0,056	-	-	-
Cupo 2		0,999	-	-
Cupo 3		0,999	0,999	-
Cupo 4		0,459	0,067	0,138
<b>Azitromicina 500 mg</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>	<b>p***</b>	<b>p****</b>
Cupo 1	0,093	-	-	-
Cupo 2		0,999	-	-
Cupo 3		0,999	0,999	-
Cupo 4		0,578	0,163	0,950
<b>Levofloxacino 500 mg</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>	<b>p***</b>	<b>p****</b>
Cupo 1	0,162	-	-	-
Cupo 2		0,294	-	-
Cupo 3		0,331	0,999	-
Cupo 4		0,270	0,999	0,999
<b>Moxifloxacino 400 mg</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>	<b>p***</b>	<b>p****</b>
Cupo 1	0,078	-	-	-
Cupo 2		0,069	-	-
Cupo 3		0,304	0,999	-
Cupo 4		0,227	0,999	0,999

*p\**: p valor de la comparación de las medias, test de ANOVA; *p\*\**: p valor de la comparación entre el cupo 1 y el correspondiente de la columna, test de Bonferroni; *p\*\*\**: p valor de la comparación entre el cupo 2 y el correspondiente de la columna, test de Bonferroni; *p\*\*\*\**: p valor de la comparación entre el cupo 3 y el correspondiente de la columna, test de Bonferroni.

#### 4.4.5 Uso de antibióticos entre grupos de edad

La media de antibióticos pautados por procesos respiratorios por paciente en cada temporada gripal diferenciando entre los pacientes de 65-75 años y los mayores de 75 años se representa en la tabla 44 y se estudia el p-valor al comparar cada grupo de edad por temporadas gripales.

Tabla 44. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios entre diferentes grupos de edad por temporada gripal, fuera de cada temporada gripal y P-valor de la comparación entre los diferentes grupos de edad (n=1.194).

Temporada gripe	Durante la temporada gripal			Fuera de temporada gripal		
	65-75 años (n±DT)	>75 años (n±DT)	p*	65-75 años (n±DT)	>75 años (n±DT)	p**
<b>2010</b>	0,2±0,5	0,2±0,5	0,290	0,1±0,3	0,1±0,3	0,039
<b>2011</b>	0,2±0,5	0,3±0,6	<0,001	0,1±0,3	0,1±0,3	0,311
<b>2012</b>	0,1±0,4	0,2±0,5	0,057	0,1±0,3	0,1±0,4	0,679
<b>2013</b>	0,2±0,5	0,2±0,5	0,403	0,1±0,3	0,1±0,3	0,206
<b>2014</b>	0,2±0,5	0,2±0,5	0,324	0,1±0,3	0,1±0,3	0,339
<b>2015</b>	0,2±0,5	0,2±0,5	0,382	0,1±0,3	0,1±0,2	0,363

DT: desviación típica; p\*: p valor de la comparación entre el grupo de 65-75 años y >75 años durante la temporada gripal, prueba t de Student; p\*\*: p valor de la comparación entre el grupo de 65-75 años y >75 años fuera de la temporada gripal, prueba t de Student.

En las tablas 45 y 46 se examina el riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según el grupo de edad (65-75 años y mayores de 75 años) en cada temporada de la gripe y fuera de ésta respectivamente.

## Resultados

Tabla 45. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según su grupo de edad en las diferentes temporadas gripales.

Temporada gripal	OR*	IC95%	p*	OR**	IC95%	p**
2010	0,9	0,6-1,2	0,438	1,0	0,7-1,4	0,830
2011	0,8	0,6-1,1	0,234	0,9	0,6-1,2	0,351
2012	0,8	0,5-1,1	0,174	0,8	0,6-1,2	0,312
2013	0,9	0,7-1,3	0,575	1,1	0,8-1,7	0,511
2014	1,0	0,7-1,3	0,810	1,1	0,8-1,6	0,543
2015	1,0	0,7-1,4	0,945	1,2	0,8-1,8	0,301

OR\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según el grupo de edad durante las diferentes temporadas gripales; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; p\*: valor de la p del análisis crudo; OR\*\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según el grupo de edad durante las diferentes temporadas gripales ajustado por sexo, cupo, diagnóstico de DM, EPOC, ERC, CV, CI o padecer enfermedades del grupo de misceláneas; p\*\*: valor de la p del análisis ajustado.

Tabla 46. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según su grupo de edad fuera de las diferentes temporadas gripales (n=1.194).

Temporada gripal	OR*	IC95%	p*	OR**	IC95%	p**
2010	0,5	0,3-0,9	0,020	0,6	0,3-1	0,047
2011	0,9	0,5-1,4	0,591	0,9	0,5-1,6	0,756
2012	1,1	0,7-1,7	0,813	1,1	0,7-1,8	0,707
2013	0,7	0,4-1,2	0,168	0,7	0,4-1,2	0,214
2014	0,8	0,6-1,3	0,449	0,8	0,5-1,4	0,515
2015	1,1	0,6-2	0,685	1,1	0,6-2	0,878

OR\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según el grupo de edad fuera de las diferentes temporadas gripales; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; p\*: valor de la p del análisis crudo; OR\*\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según el grupo de edad fuera de las diferentes temporadas gripales ajustado por sexo, cupo, diagnóstico de DM EPOC, ERC, CV, CI o padecer enfermedades del grupo de misceláneas; p\*\*: valor de la p del análisis ajustado.

### 4.4.5.1 Uso de antibióticos en pacientes desde 65 a 75 años

En la tabla 47 se observa la media de antibióticos pautados por procesos respiratorios por paciente entre 65 y 75 años en cada temporada gripal y fuera de esta distinguiendo entre vacunados y no vacunados y se estudia el p-valor al comparar entre estos.

Tabla 47. Media del número de antibióticos pautados por procesos respiratorios por paciente entre 65 y 75 años diferenciando entre vacunados y no vacunados, por temporada gripal, fuera de cada temporada gripal y P-valor de la comparación entre los diferentes grupos de edad (n=530).

Temporada gripe	Durante la temporada gripal			Fuera de temporada gripal		
	Vacunados (n±DT)	No vacunados (n±DT)	p*	Vacunados (n±DT)	No vacunados (n±DT)	p**
<b>2010</b>	0,2±0,6	0,1±0,4	0,010	0,1±0,3	0,1±0,2	0,512
<b>2011</b>	0,2±0,5	0,2±0,5	0,035	0,1±0,3	0,1±0,2	0,211
<b>2012</b>	0,2±0,4	0,1±0,5	0,558	0,1±0,3	0,1±0,3	0,038
<b>2013</b>	0,2±0,5	0,1±0,5	0,021	0,1±0,3	0,1±0,3	0,196
<b>2014</b>	0,2±0,5	0,2±0,5	0,395	0,1±0,3	0,1±0,2	0,119
<b>2015</b>	0,2±0,5	0,1±0,4	0,003	0,1±0,3	0,1±0,4	0,269

*p\**: p valor de la comparación entre el grupo de pacientes vacunados y los no vacunados durante la temporada gripal, prueba t de Student; *p\*\**: p valor de la comparación entre el grupo de pacientes vacunados y los no vacunados fuera de la temporada gripal, prueba t de Student.

#### 4.4.5.2 Uso de antibióticos en pacientes mayores de 75 años

La media de antibióticos pautados por procesos respiratorios por paciente mayor de 75 años en cada temporada gripal y fuera de esta distinguiendo entre vacunados y no vacunados se visualiza en la tabla 48 y se examina el valor de p entre los pacientes vacunados y los no vacunados.



## Resultados

Tabla 48. Media del número de antibióticos pautados por procesos respiratorios por paciente mayor de 75 años diferenciando entre vacunados y no vacunados, por temporada gripal, fuera de cada temporada gripal y P-valor de la comparación entre los diferentes grupos de edad (n=664).

Temporada gripe	Durante la temporada gripal			Fuera de temporada gripal		
	Vacunados (n±DT)	No vacunados (n±DT)	p*	Vacunados (n±DT)	No vacunados (n±DT)	p**
<b>2010</b>	0,2±0,5	0,2±0,5	0,159	0,1±0,4	0,1±0,3	0,006
<b>2011</b>	0,3±0,7	0,2±0,5	0,001	0,1±0,3	0,1±0,4	0,006
<b>2012</b>	0,2±0,5	0,1±0,4	0,023	0,1±0,5	0,1±0,4	0,172
<b>2013</b>	0,2±0,5	0,1±0,4	0,054	0,1±0,3	0,1±0,3	0,263
<b>2014</b>	0,2±0,5	0,2±0,5	0,159	0,1±0,4	0,1±0,3	0,006
<b>2015</b>	0,2±0,6	0,1±0,4	0,099	0,0±0,2	0,1±0,2	0,919

*p\**: p valor de la comparación entre el grupo de pacientes vacunados y los no vacunados durante la temporada gripal, prueba t de Student; *p\*\**: p valor de la comparación entre el grupo de pacientes vacunados y los no vacunados fuera de la temporada gripal, prueba t de Student.

### 4.4.6 Uso de antibióticos en pacientes con EPOC

En la figura 99 se representa la media de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal según si son o no EPOC, en la figura 100 se evidencia la misma información sólo de pacientes EPOC diferenciando si están o no vacunados.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

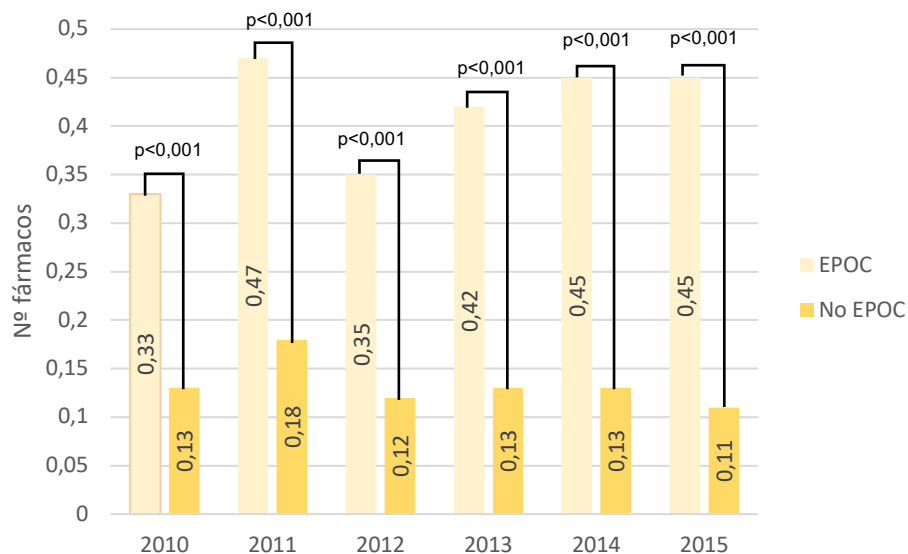


Figura 99. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando entre pacientes EPOC y no EPOC (n=1.194).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

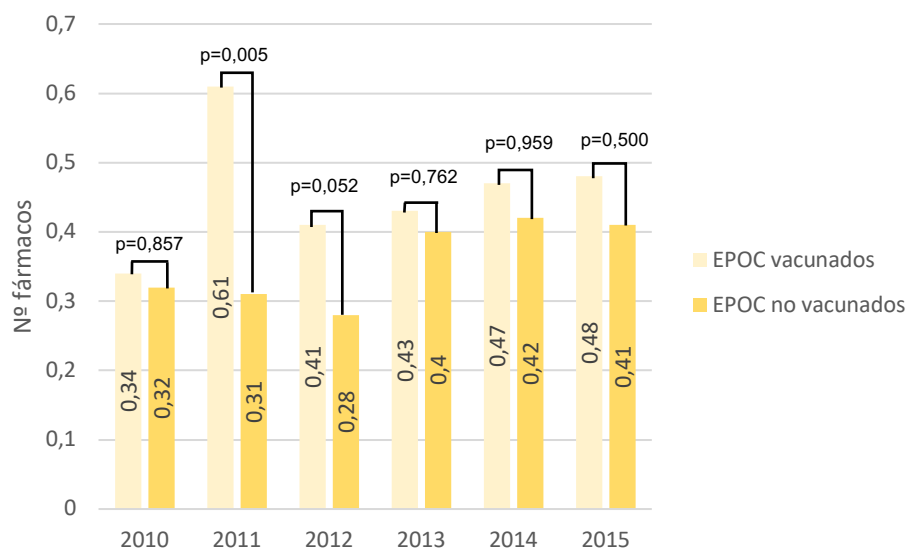


Figura 100. Media del número de antibióticos pautados por paciente EPOC por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=194).

Comparación entre grupos, prueba t de Student

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

En la figura 101 se muestra la media de antibióticos pautados por paciente EPOC por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando si están vacunados o no de la gripe.

## Resultados

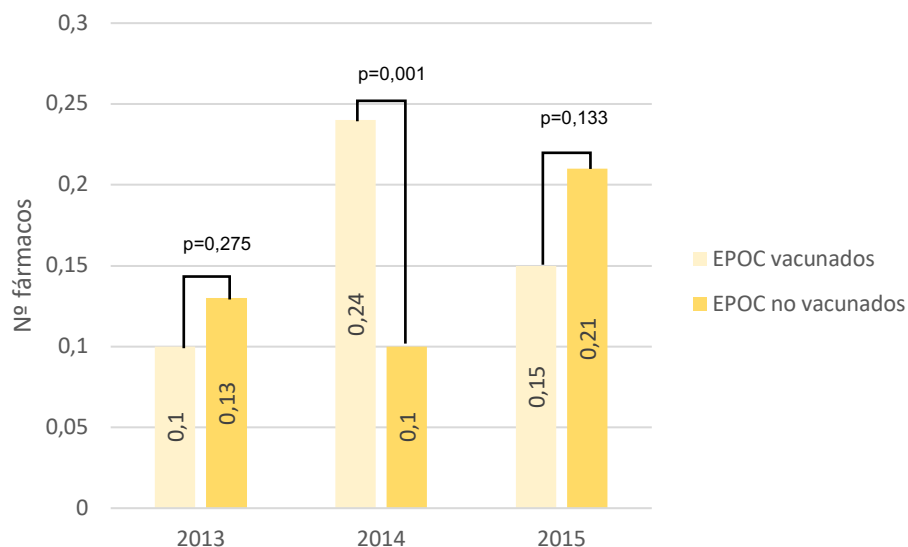


Figura 101. Media del número de antibióticos pautados por paciente EPOC por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=194).

Comparación entre grupos, prueba *t* de Student.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

En la tabla 49 se examina el riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si se padece o no EPOC en cada temporada de la gripe y fuera de esta en la tabla 50.

Tabla 49. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si se padece EPOC en las diferentes temporadas gripales.

Temporada gripal	OR*	IC95%	p*	OR**	IC95%	p**
2010	2,4	1,6-3,5	0,001	2,6	1,7-4	<0,001
2011	2,8	2-4	0,001	2,9	2-4,2	<0,001
2012	3,2	2,2-4,6	0,001	3,1	2,1-4,6	<0,001
2013	3,7	2,6-5,4	0,001	4,2	2,8-6,2	<0,001
2014	3,4	2,4-4,9	0,001	3,4	2,3-5	<0,001
2015	3,8	2,6-5,5	0,001	3,9	2,6-5,8	<0,001

OR\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si es EPOC durante las diferentes temporadas gripales; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; p\*: valor de la *p* del análisis crudo; OR\*\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si es EPOC durante las diferentes temporadas gripales ajustado por edad, sexo, cupo, diagnóstico de DM, ERC, CV, CI o padecer enfermedades del grupo de misceláneas; p\*\*: valor de la *p* del análisis ajustado.

Tabla 50. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si se padece EPOC fuera de las diferentes temporadas gripales.

Temporada gripal	OR*	IC95%	p*	OR**	IC95%	p**
2010	2,5	1,4-4,2	0,001	2,6	1,5-4,5	<0,001
2011	3	1,8-5	0,001	2,9	1,6-5	<0,001
2012	2,3	1,4-3,9	0,001	2,4	1,4-4	<0,001
2013	1,9	1,1-3,3	0,034	1,9	1,1-3,5	0,030
2014	4	2,4-6,5	0,001	4,5	2,7-7,4	<0,001
2015	6,6	3,7-11,8	0,001	6,6	3,6-12,2	<0,001

OR\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si es EPOC fuera de las diferentes temporadas gripales; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; p\*: valor de la p del análisis crudo; OR\*\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si es EPOC fuera de las diferentes temporadas gripales ajustado por edad, sexo, cupo, diagnóstico de DM, ERC, CV, CI o padecer enfermedades del grupo de misceláneas; p\*\*: valor de la p del análisis ajustado.

#### 4.4.7 Uso de antibióticos en pacientes diabéticos

En la figura 102 se expone la media de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal según si son o no diabéticos, además en la figura 103 se plasman sólo los pacientes diabéticos diferenciando si están o no vacunados.

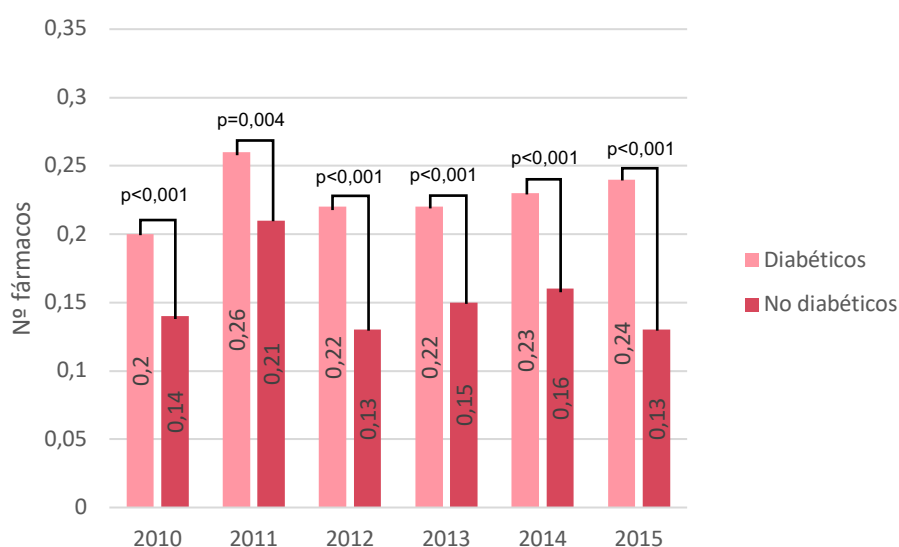


Figura 102. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando entre pacientes diabéticos y no diabéticos (n=1.194).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

## Resultados

En las tablas 51 y 52 se estudia el riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si el paciente padece o no DM, en cada temporada de la gripe y fuera de ésta respectivamente.

Tabla 51. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si es diabético en las diferentes temporadas gripales.

Temporada gripal	OR*	IC95%	p*	OR**	IC95%	p**
2010	1,3	0,9-1,9	0,154	1,2	0,8-1,8	0,282
2011	1,2	0,8-1,6	0,369	1,1	0,8-1,5	0,623
2012	1,6	1,1-2,2	0,011	1,4	1-2,1	0,060
2013	1,5	1,1-2,1	0,021	1,4	1-2	0,062
2014	1,4	1-2	0,035	1,3	0,9-1,9	0,116
2015	1,7	1,2-2,3	0,005	1,5	1,1-2,2	0,023

OR\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si es diabético durante las diferentes temporadas gripales; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; p\*: valor de la p del análisis crudo; OR\*\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si es diabético durante las diferentes temporadas gripales ajustado por edad, sexo, cupo, diagnóstico EPOC, ERC, CV, CI o padecer enfermedades del grupo de misceláneas; p\*\*: valor de la p del análisis ajustado.

Tabla 52. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si es diabético fuera de las diferentes temporadas gripales.

Temporada gripal	OR*	IC95%	p*	OR**	IC95%	p**
2010	1,0	0,6-1,7	0,923	1,0	0,6-1,7	0,914
2011	1,4	0,9-2,4	0,171	1,3	0,8-2,3	0,319
2012	1,5	0,9-2,3	0,122	1,3	0,8-2,2	0,251
2013	1,4	0,9-2,4	0,176	1,4	0,8-2,3	0,228
2014	1,4	0,9-2,3	0,162	1,4	0,9-2,4	0,174
2015	1,6	0,9-2,9	0,093	1,7	0,9-3,2	0,088

OR\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si es diabético fuera de las diferentes temporadas gripales; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; p\*: valor de la p del análisis crudo; OR\*\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si es diabético fuera de las diferentes temporadas gripales ajustado por edad, sexo, cupo, diagnóstico EPOC, ERC, CV, CI o padecer enfermedades del grupo de misceláneas; p\*\*: valor de la p del análisis ajustado.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

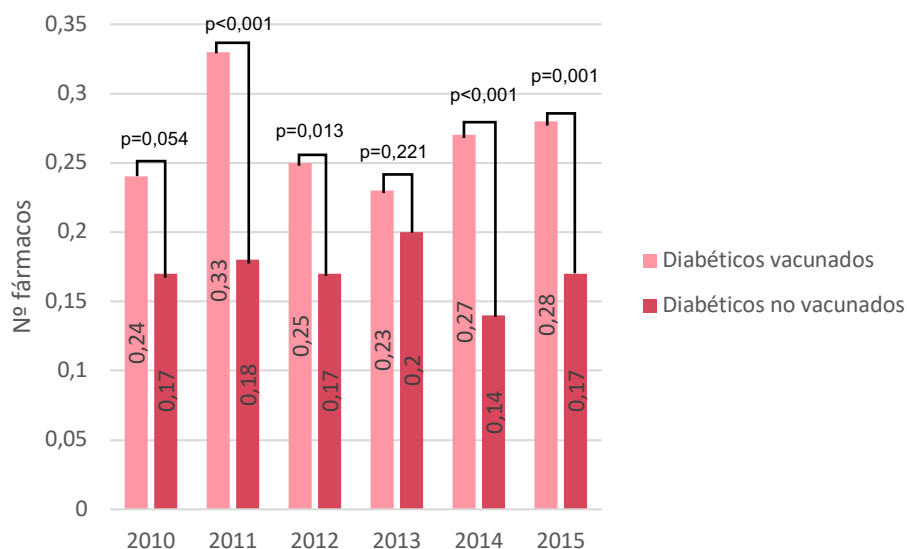


Figura 103. Media del número de antibióticos pautados por paciente diabético por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=380).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

En la figura 104 se representa la media de antibióticos pautados por paciente diabético por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando si están vacunados o no de la gripe.

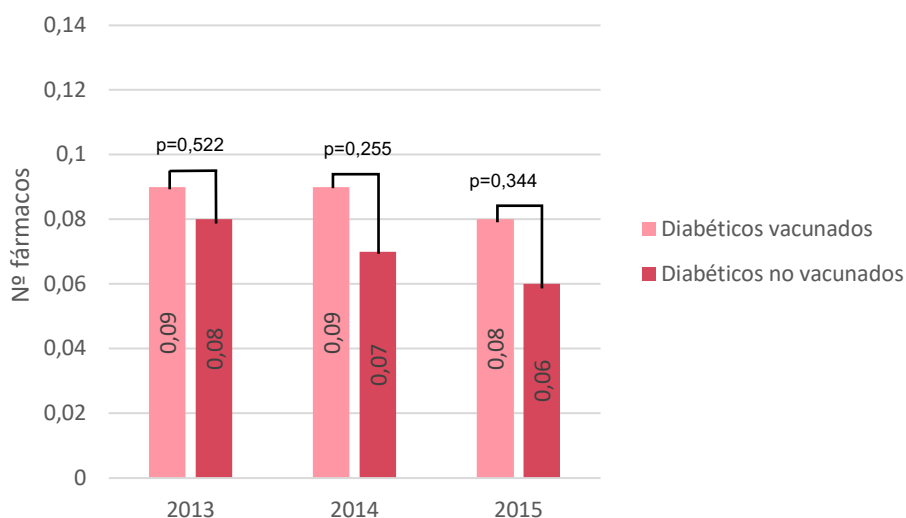


Figura 104. Media del número de antibióticos pautados por paciente diabético por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=380).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

### 4.4.8 Uso de antibióticos en pacientes con cardiopatía isquémica

En la figura 105 se representa la media de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal según si padecen o no CI, además en la figura 106 se observan sólo los pacientes con esta enfermedad diferenciando si están o no vacunados.

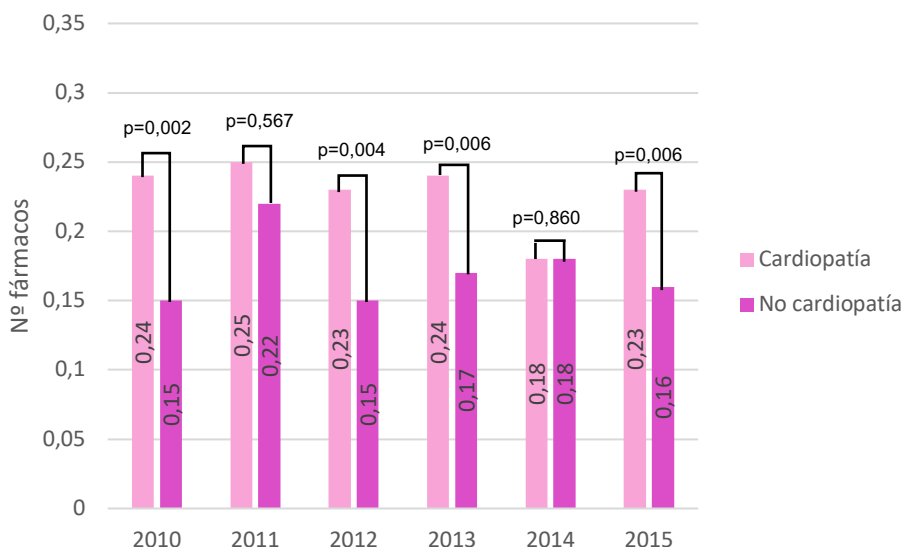


Figura 105. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando entre pacientes con y sin CI (n=1.194).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

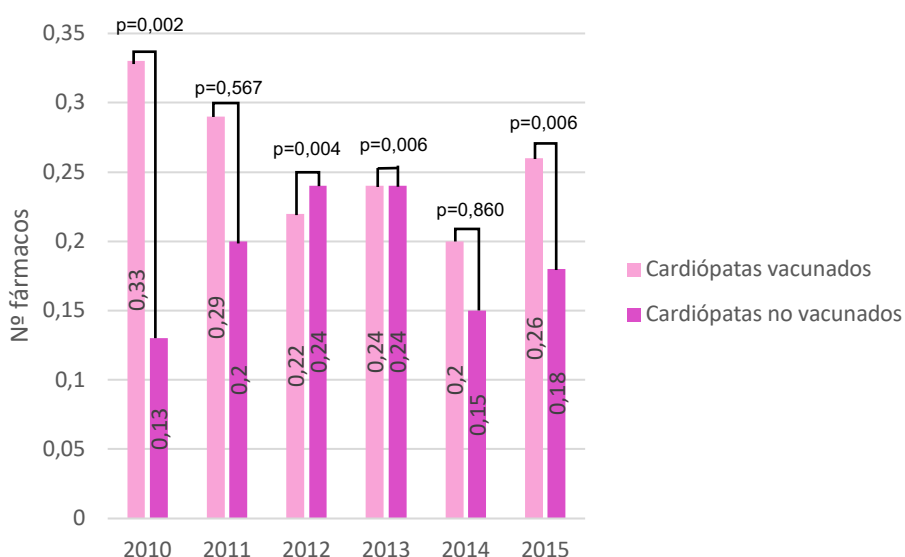


Figura 106. Media del número de antibióticos pautados por paciente cardíopata por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=109).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

En la figura 107 se objetivan la media de antibióticos pautados por paciente con CI por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando si están vacunados o no de la gripe.

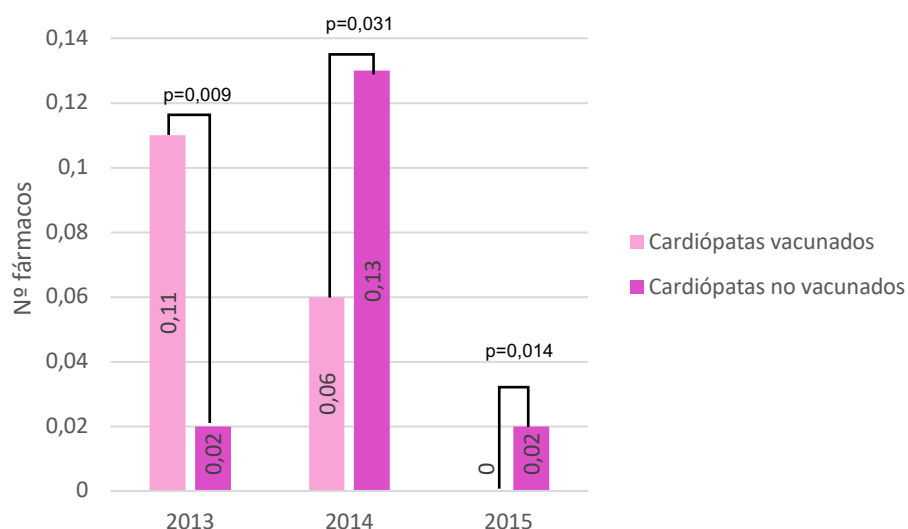


Figura 107. Media del número de antibióticos pautados por cardiópata por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=109).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

En las tablas 53 y 54 se estudia el riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si el paciente padece o no CI, en cada temporada de la gripe y fuera de ésta respectivamente.

Tabla 53. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen CI en las diferentes temporadas gripales.

Temporada gripal	OR*	IC95%	p*	OR**	IC95%	p**
2010	1,5	0,9-2,5	0,154	1,4	0,8-2,5	0,217
2011	1,2	0,7-2	0,487	1,2	0,7-1,9	0,584
2012	1,8	1,1-3	0,026	1,6	0,9-2,8	0,080
2013	1,3	0,8-2,2	0,333	1,2	0,7-2,2	0,453
2014	1,1	0,7-1,9	0,670	1,0	0,6-1,8	0,906
2015	1,3	0,8-2,2	0,363	1,1	0,6-2	0,684

OR\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen CI durante las diferentes temporadas gripales; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; p\*: valor de la p del análisis crudo; OR\*\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen CI durante las diferentes temporadas gripales ajustado por edad, sexo, cupo, diagnóstico de DM, EPOC, ERC, CV o padecer enfermedades del grupo de misceláneas; p\*\*: valor de la p del análisis ajustado.



## Resultados

Tabla 54. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen CI fuera de las diferentes temporadas gripales.

Temporada gripal	OR*	IC95%	p*	OR**	IC95%	p**
2010	0,8	0,3-2	0,601	0,8	0,3-2	0,562
2011	1,3	0,6-2,8	0,575	1,1	0,5-2,6	0,787
2012	1,9	1-3,7	0,051	1,9	1-3,8	0,059
2013	1,0	0,4-2,4	0,991	1,0	0,4-2,3	0,871
2014	1,2	0,6-2,6	0,605	1,0	0,5-2,4	0,929
2015	0,2	0-1,5	0,113	0,2	0-1,2	0,069

OR\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen CI fuera de las diferentes temporadas gripales; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; p\*: valor de la p del análisis crudo; OR\*\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen CI fuera de las diferentes temporadas gripales ajustado por edad, sexo, cupo, diagnóstico de DM, EPOC, ERC, CV o padecer enfermedades del grupo de misceláneas; p\*\*: valor de la p del análisis ajustado.

### 4.4.9 Uso de antibióticos en pacientes con enfermedad cerebrovascular

En la figura 108 se observa la media de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal según si han padecido o no ECV, además en la figura 109 se representan sólo los pacientes con esta enfermedad distinguiendo si están o no vacunados.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

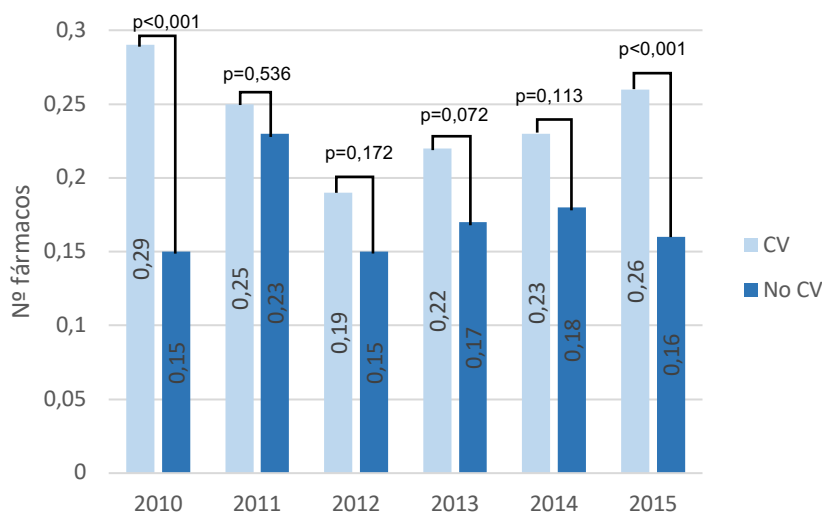


Figura 108. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando entre pacientes que padecen o no ECV (n=1.194).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

CV: Enfermedad Cerebrovascular.

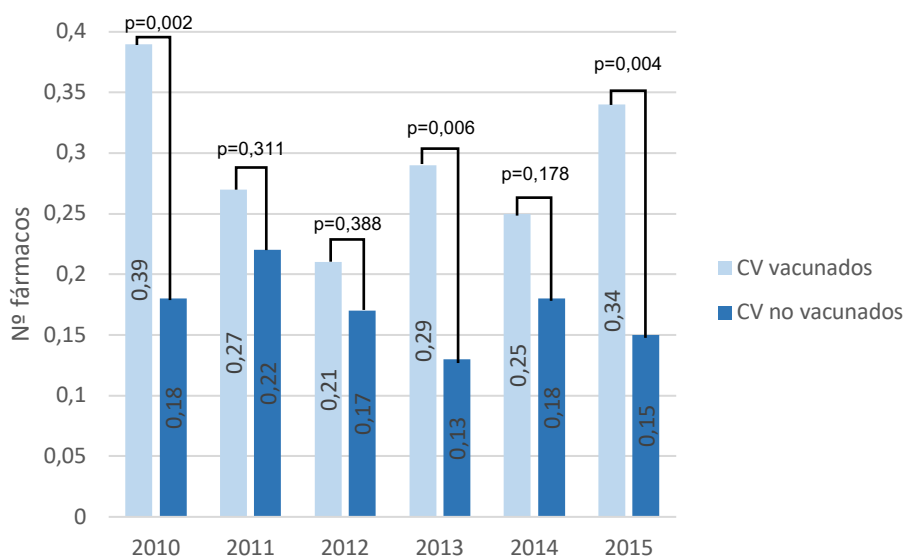


Figura 109. Media del número de antibióticos pautados por paciente con ECV por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=110).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

CV: Enfermedad Cerebrovascular.

En la figura 110 se visualiza la media de antibióticos pautados por paciente con ECV por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando si están vacunados o no de la gripe.

## Resultados

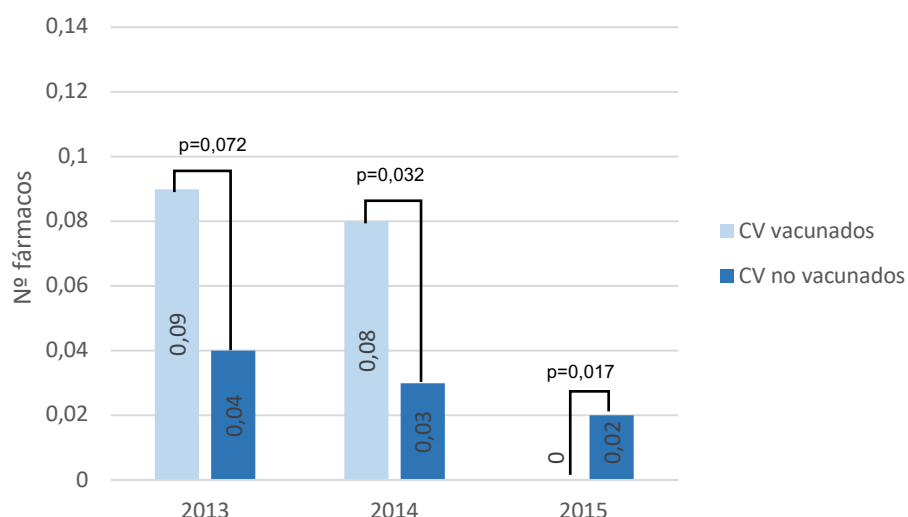


Figura 110. Media del número de antibióticos pautados por paciente con ECV por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=110).

Comparación entre grupos, prueba *t* de Student.

CV: Enfermedad Cerebrovascular.

En las tablas 55 y 56 se estudia el riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si el paciente padece o no ECV, en cada temporada de la gripe y fuera de ésta respectivamente.

Tabla 55. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen ECV en las diferentes temporadas gripales.

Temporada gripal	OR*	IC95%	p*	OR**	IC95%	p**
2010	2,1	1,3-3,4	0,004	2,1	1,3-3,5	0,004
2011	1,1	0,7-1,8	0,701	1,1	0,7-1,8	0,727
2012	1,4	0,8-2,4	0,198	1,4	0,8-2,4	0,258
2013	1,3	0,8-2,2	0,355	1,4	0,8-2,4	0,299
2014	1,4	0,8-2,3	0,216	1,4	0,8-2,3	0,241
2015	1,6	1-2,7	0,079	1,6	1-2,8	0,074

OR\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen ECV durante las diferentes temporadas gripales; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; p\*: valor de la *p* del análisis crudo; OR\*\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen ECV durante las diferentes temporadas gripales ajustado por edad, sexo, cupo, diagnóstico de DM, EPOC, ERC, CI o padecer enfermedades del grupo de misceláneas; p\*\*: valor de la *p* del análisis ajustado.

Tabla 56. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen ECV fuera de las diferentes temporadas gripales.

Temporada gripal	OR*	IC95%	p*	OR**	IC95%	p**
2010	1,1	0,5-2,6	0,751	1,1	0,5-2,5	0,809
2011	1,5	0,7-3,2	0,328	1,5	0,7-3,2	0,348
2012	1,1	0,5-2,4	0,742	1,1	0,5-2,3	0,805
2013	1,0	0,4-2,3	0,972	1,0	0,4-2,3	0,940
2014	0,9	0,4-2	0,735	0,9	0,4-2,1	0,770
2015	0,2	0-1,5	0,111	0,2	0-1,3	0,092

OR\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen ECV fuera de las diferentes temporadas gripales; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; p\*: valor de la p del análisis crudo; OR\*\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen ECV fuera de las diferentes temporadas gripales ajustado por edad, sexo, cupo, diagnóstico de DM, EPOC, ERC, CI o padecer enfermedades del grupo de misceláneas; p\*\*: valor de la p del análisis ajustado.

#### 4.4.10 Uso de antibióticos en pacientes con enfermedad renal crónica

Respecto a la ERC, en la figura 111 se analiza la media de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal según si padecen o no dicha enfermedad, y en la figura 112 se visibilizan sólo los pacientes con esta enfermedad, distinguiendo si están o no vacunados.

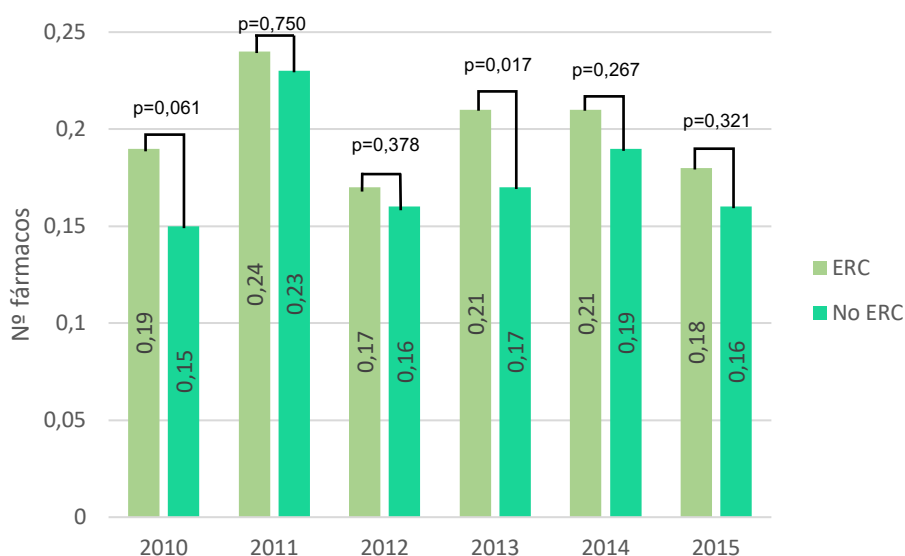


Figura 111. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando entre pacientes que padecen o no ERC (n=1.194).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

ERC: Enfermedad Renal Crónica.

## Resultados

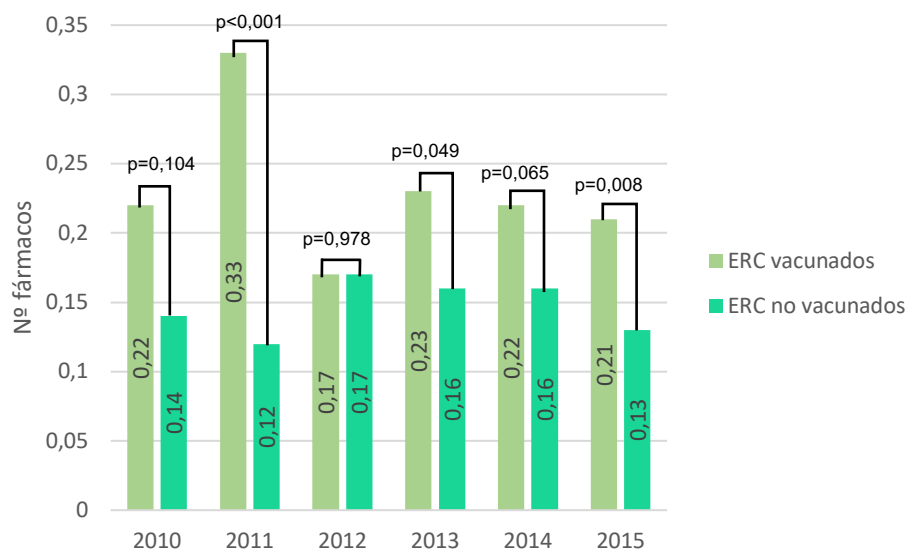


Figura 112. Media del número de antibióticos pautados por paciente con ERC por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=297). Comparación entre grupos, prueba t de Student. ERC: Enfermedad Renal Crónica.

La media de antibióticos pautados por paciente con ERC por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando si están vacunados o no de la gripe se exponen en la figura 113.

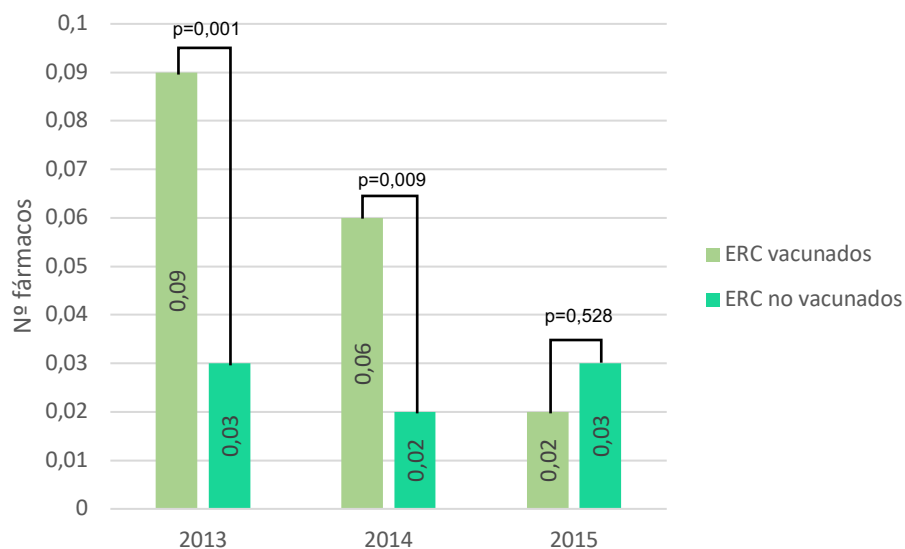


Figura 113. Media del número de antibióticos pautados por paciente con ERC por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=297).

Comparación entre grupos, prueba t de Student. ERC: Enfermedad Renal Crónica.

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

En las tablas 57 y 58 se estudia el riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si el paciente padece o no ERC, en cada temporada de la gripe y fuera de ésta respectivamente.

Tabla 57. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen ERC en las diferentes temporadas gripales.

Temporada gripal	OR*	IC95%	p*	OR**	IC95%	p**
2010	1,0	0,7-1,5	0,941	0,9	0,6-1,4	0,703
2011	1,0	0,7-1,4	0,940	1,0	0,7-1,4	0,912
2012	1,0	0,7-1,5	0,871	0,9	0,6-1,4	0,755
2013	1,3	0,9-1,8	0,205	1,2	0,8-1,7	0,454
2014	1,1	0,8-1,6	0,655	1,0	0,7-1,5	0,907
2015	1,1	0,8-1,6	0,610	1,0	0,7-1,5	0,951

OR\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen ERC durante las diferentes temporadas gripales; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; p\*: valor de la p del análisis crudo; OR\*\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen ERC durante las diferentes temporadas gripales ajustado por edad, sexo, cupo, diagnóstico de DM, EPOC, CV, CI o padecer enfermedades del grupo de misceláneas; p\*\*: valor de la p del análisis ajustado.

Tabla 58. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen ERC fuera de las diferentes temporadas gripales.

Temporada gripal	OR*	IC95%	p*	OR**	IC95%	p**
2010	1,3	0,8-2,2	0,343	1,3	0,8-2,3	0,330
2011	1,1	0,6-1,9	0,791	1,0	0,6-1,8	0,962
2012	0,7	0,4-1,3	0,256	0,6	0,4-1,1	0,128
2013	1,0	0,6-1,9	0,806	1,0	0,6-1,8	0,930
2014	0,7	0,4-1,2	0,672	0,6	0,3-1,1	0,123
2015	0,5	0,3-1,2	0,120	0,5	0,2-1,2	0,129

OR\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen ERC fuera de las diferentes temporadas gripales; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; p\*: valor de la p del análisis crudo; OR\*\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen ERC fuera de las diferentes temporadas gripales ajustado por edad, sexo, cupo, diagnóstico de DM, EPOC, CV, CI o padecer enfermedades del grupo de misceláneas; p\*\*: valor de la p del análisis ajustado.

#### 4.4.11 Uso de antibióticos en el grupo de pacientes de miscelánea

En la figura 114 se observa la media de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal según si padecen o no alguna de las enfermedades del grupo de miscelánea, además en la figura 115 se visualizan sólo los pacientes de este grupo distinguiendo si están o no vacunados.

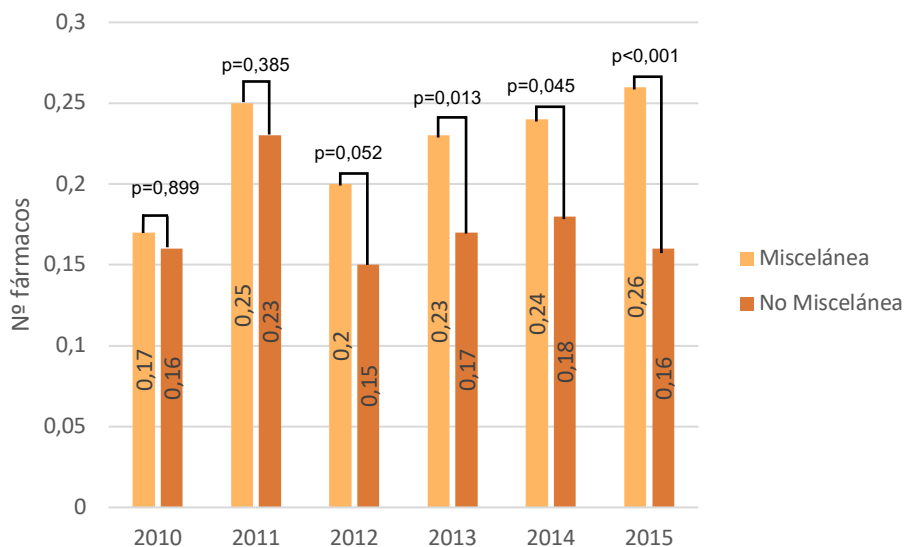


Figura 114. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando entre pacientes que padecen o no alguna de las situaciones del grupo de miscelánea (n=1.194).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

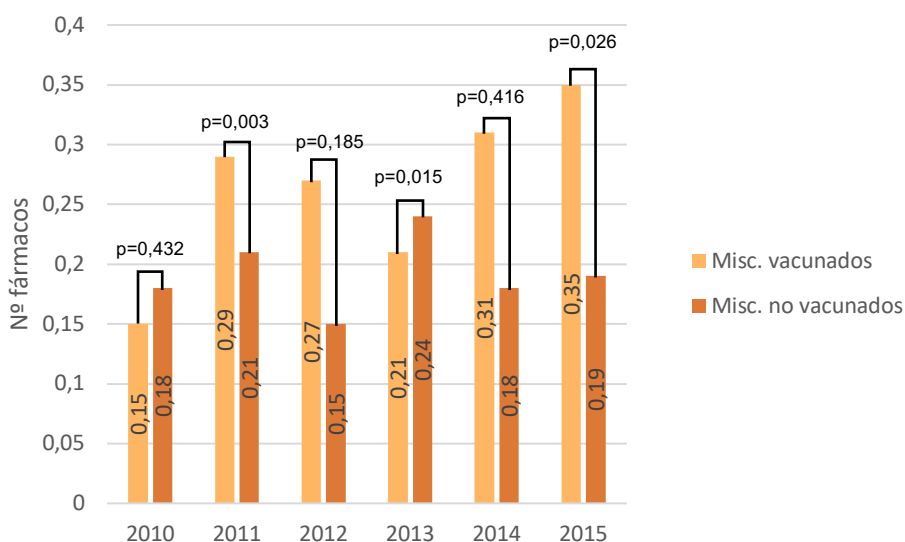


Figura 115. Media del número de antibióticos pautados por paciente, que pertenece al grupo de miscelánea, por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=119).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

Misc.: miscelánea.

En la figura 116 se analiza la media de antibióticos pautados por paciente del grupo de miscelánea, por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando si están vacunados o no de la gripe.

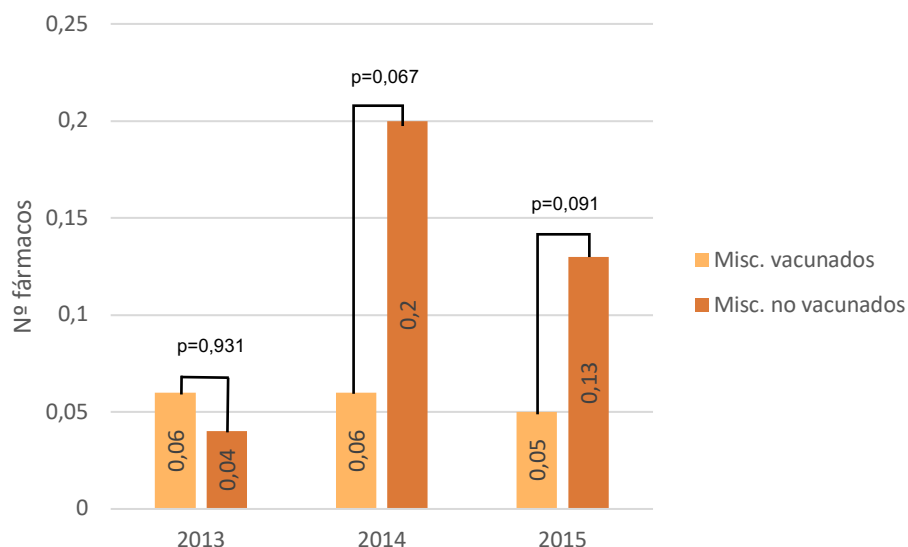


Figura 116. Media del número de antibióticos pautados por paciente, que pertenece al grupo de miscelánea, por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=119).

*Comparación entre grupos, prueba t de Student.*

*Misc.: miscelánea.*

En las tablas 59 y 60 se estudia el riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si el paciente padece o no enfermedades del grupo de misceláneas, en cada temporada de la gripe y fuera de ésta respectivamente.



## Resultados

Tabla 59. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen enfermedades del grupo de misceláneas en las diferentes temporadas gripales.

Temporada gripal	OR*	IC95%	p*	OR**	IC95%	p**
2010	1,3	0,8-2,3	0,310	1,4	0,8-2,4	0,243
2011	0,9	0,6-1,5	0,775	1,0	0,6-1,6	0,848
2012	1,5	0,9-2,5	0,134	1,6	0,9-2,6	0,106
2013	1,2	0,7-2	0,581	1,1	0,6-1,9	0,820
2014	1,4	0,9-2,3	0,164	1,5	0,9-2,4	0,146
2015	1,5	0,9-2,5	0,099	1,5	0,9-2,6	0,142

OR\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen enfermedades del grupo de misceláneas durante las diferentes temporadas gripales; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; p\*: valor de la p del análisis crudo; OR\*\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen enfermedades del grupo de misceláneas durante las diferentes temporadas gripales ajustado por edad, sexo, cupo, diagnóstico de DM, EPOC, ERC, CV o CI; p\*\*: valor de la p del análisis ajustado.

Tabla 60. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen enfermedades del grupo de misceláneas fuera de las diferentes temporadas gripales.

Temporada gripal	OR*	IC95%	p*	OR**	IC95%	p**
2010	1,0	0,5-2,3	0,926	1,1	0,5-2,4	0,860
2011	1,1	0,5-2,6	0,755	1,2	0,5-2,6	0,745
2012	1,2	0,6-2,5	0,632	1,2	0,6-2,5	0,638
2013	0,7	0,3-1,9	0,506	0,7	0,3-1,8	0,461
2014	1,5	0,7-2,9	0,295	1,5	0,7-3,1	0,259
2015	1,5	0,7-3,5	0,306	1,7	0,7-4	0,237

OR\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen enfermedades del grupo de misceláneas fuera de las diferentes temporadas gripales; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; p\*: valor de la p del análisis crudo; OR\*\*: Odds ratio del análisis crudo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen enfermedades del grupo de misceláneas fuera de las diferentes temporadas gripales ajustado por edad, sexo, cupo, diagnóstico de DM, EPOC, ERC, CV o CI; p\*\*: valor de la p del análisis ajustado.

#### 4.4.12 Uso de antibióticos en el grupo de pacientes de riesgo

En la figura 117 se analiza la media de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal según si pertenecen o no al grupo de riesgo alto, además en la figura 118 se observan sólo los pacientes de este grupo según si están o no vacunados.

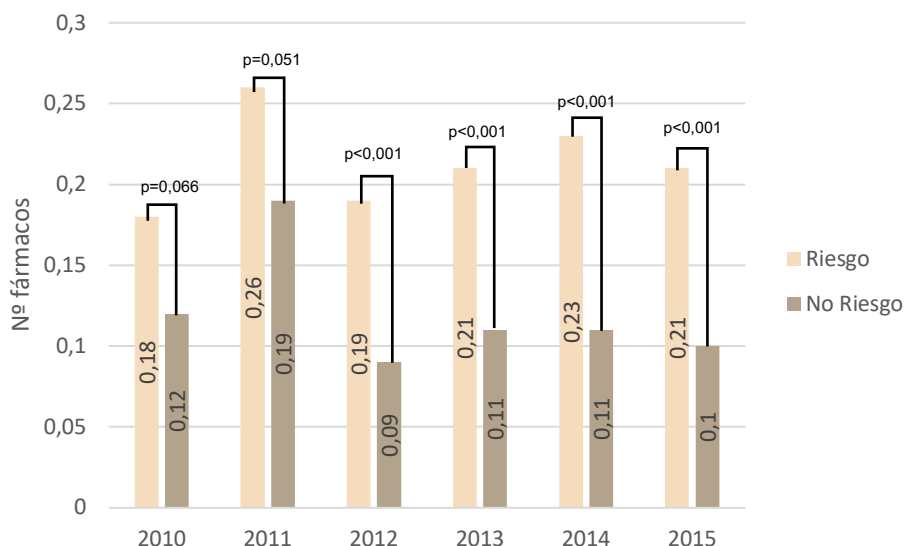


Figura 117. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando entre pacientes que pertenecen o no al grupo de riesgo alto (n=1.194).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

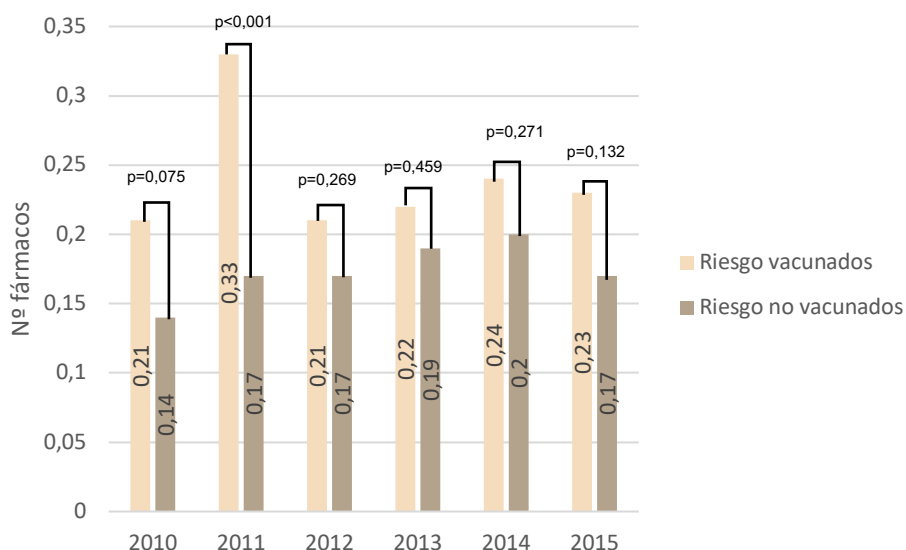


Figura 118. Media del número de antibióticos pautados por paciente, que pertenecen al grupo de riesgo alto, por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=767).

Comparación entre grupos, prueba t de Student.

## Resultados

En la figura 119 se representa la media de antibióticos pautados por paciente del grupo de riesgo alto, por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando si están vacunados o no de la gripe.

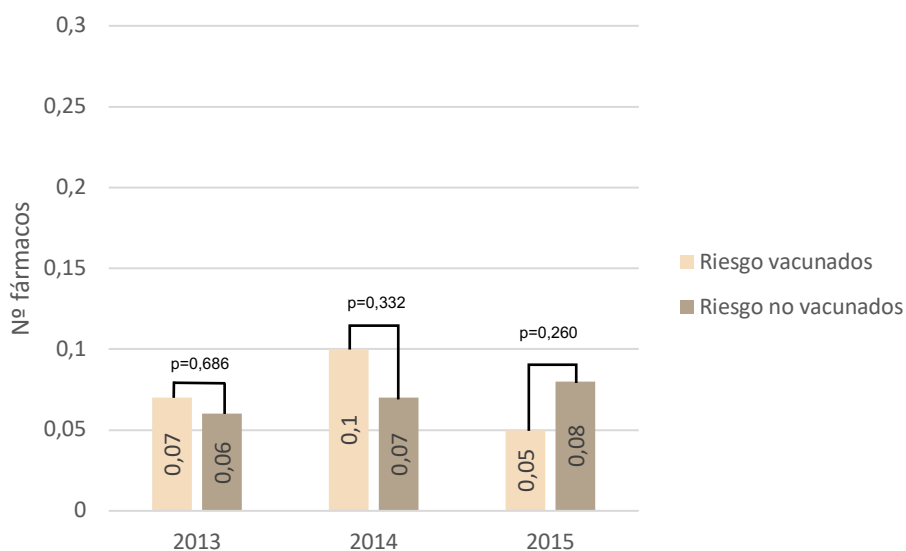


Figura 119. Media del número de antibióticos pautados por paciente, que pertenece al grupo de riesgo alto, por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=767).

*Comparación entre grupos, prueba t de Student.*

## 4.5 Gasto en antibióticos

### 4.5.1 Gasto total en antibióticos por procesos respiratorios por cupos

El gasto sanitario total en el grupo de pacientes mayores de 64 años en antibióticos en centros sanitarios por procesos respiratorios en cada temporada gripal se observa en la figura 120, valorado en euros según el cupo al que corresponde el paciente. En la tabla 61 se estudia el valor p al comparar el gasto en cada cupo de pacientes por temporadas.

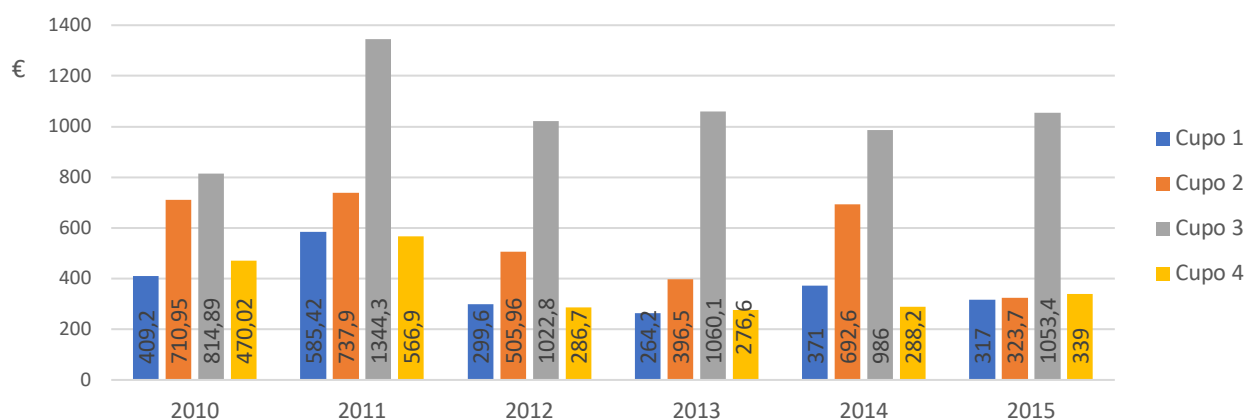


Figura 120. Gasto en antibióticos en cada temporada gripal según cupos, en centros sanitarios por procesos respiratorios (n=1.194).

## Resultados

Tabla 61. P-valor de la comparación del gasto en antibióticos por procesos respiratorios de cada cupo por temporadas de la gripe (n=1.194).

Temporada 2010	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	0,492	-	-	-
Cupo 2		0,999	-	-
Cupo 3		0,942	0,999	-
Cupo 4		0,999	0,999	0,999
Temporada 2011	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	0,001	-	-	-
Cupo 2		0,050	-	-
Cupo 3		0,999	0,001	-
Cupo 4		0,999	0,017	0,999
Temporada 2012	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	<0,001	-	-	-
Cupo 2		<0,001	-	-
Cupo 3		0,999	0,005	-
Cupo 4		0,999	0,009	0,999
Temporada 2013	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	0,072	-	-	-
Cupo 2		0,099	-	-
Cupo 3		0,999	0,999	-
Cupo 4		0,999	0,400	0,999
Temporada 2014	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	0,176	-	-	-
Cupo 2		0,176	-	-
Cupo 3		0,999	0,999	-
Cupo 4		0,999	0,999	0,999
Temporada 2015	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	0,019	-	-	-
Cupo 2		0,152	-	-
Cupo 3		0,999	0,999	-
Cupo 4		0,999	0,025	0,999

p\*: p valor de la comparación de las medias, test de ANOVA; p\*\*: p valor de la comparación entre el cupo 1 y el correspondiente de la columna, test de Bonferroni; p\*\*\*: p valor de la comparación entre el cupo 2 y el correspondiente de la columna, test de Bonferroni; p\*\*\*\*: p valor de la comparación entre el cupo 3 y el correspondiente de la columna, test de Bonferroni.

En la figura 121, en cambio se representa el gasto sanitario en antibióticos por procesos respiratorios fuera de la campaña de la gripe según cupos. En la tabla 62 se analiza el valor p al contrastar el gasto en antibióticos fuera de cada temporada.

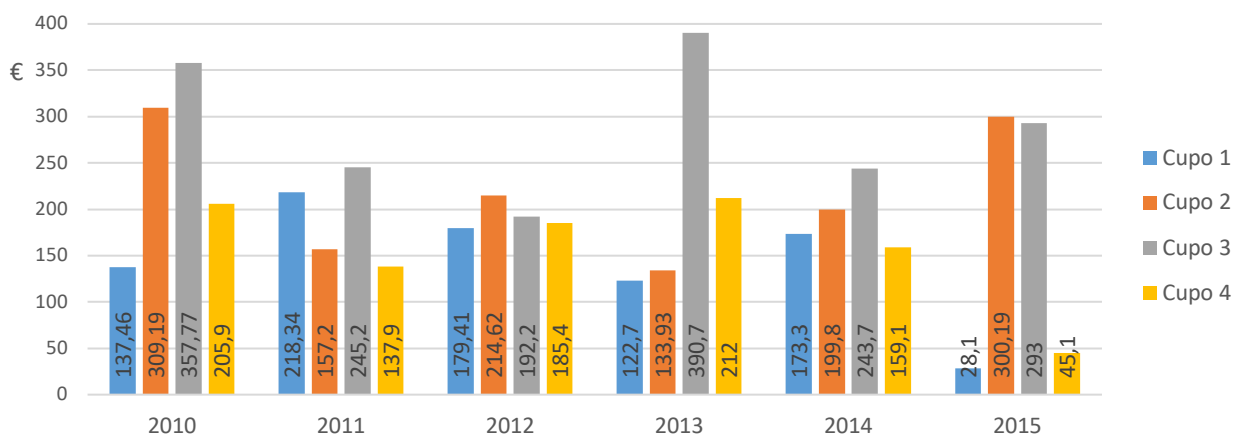


Figura 121. Gasto en antibióticos fuera de cada temporada gripal según cupos, pautados en centros sanitarios por procesos respiratorios (n=1.194).

Tabla 62. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos del gasto en antibióticos por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal (n=1.194).

Temporada 2010	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	0,171	-	-	-
Cupo 2		0,751	-	-
Cupo 3		0,999	0,250	-
Cupo 4		0,999	0,426	0,999
Temporada 2011	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	0,536	-	-	-
Cupo 2		0,999	-	-
Cupo 3		0,999	0,999	-
Cupo 4		0,999	0,999	0,999
Temporada 2012	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	0,132	-	-	-
Cupo 2		0,999	-	-
Cupo 3		0,278	0,295	-
Cupo 4		0,999	0,999	0,164
Temporada 2013	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	0,230	-	-	-
Cupo 2		0,750	-	-
Cupo 3		0,999	0,999	-
Cupo 4		0,999	0,432	0,999
Temporada 2014	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	0,921	-	-	-
Cupo 2		0,999	-	-
Cupo 3		0,999	0,999	-
Cupo 4		0,999	0,999	0,999
Temporada 2015	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	0,904	-	-	-
Cupo 2		0,999	-	-
Cupo 3		0,999	0,999	-
Cupo 4		0,999	0,999	0,999

p\*: p valor de la comparación de las medias, test de ANOVA; p\*\*: p valor de la comparación entre el cupo 1 y el correspondiente de la columna, test de Bonferroni; p\*\*\*: p valor de la comparación entre el cupo 2 y el correspondiente de la columna, test de Bonferroni; p\*\*\*\*: p valor de la comparación entre el cupo 3 y el correspondiente de la columna, test de Bonferroni.

### 4.5.2 Gasto en antibióticos por procesos respiratorios por paciente según estado de vacunación

En la figura 122 se refleja la media de gasto sanitario en antibióticos por procesos respiratorios por paciente en euros según su estado de vacunación antigripal durante la campaña y en la figura 123 fuera de la campaña.

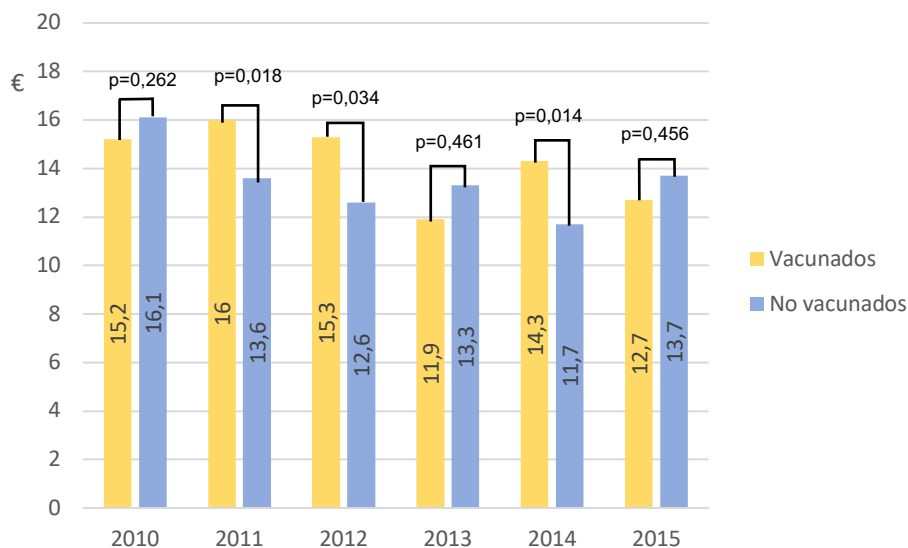


Figura 122. Media por paciente del gasto en antibióticos de cada temporada gripal según estado de vacunación antigripal, pautados en centros sanitarios por procesos respiratorios (n=1.194). Comparación de medias entre grupos, prueba t de Student.

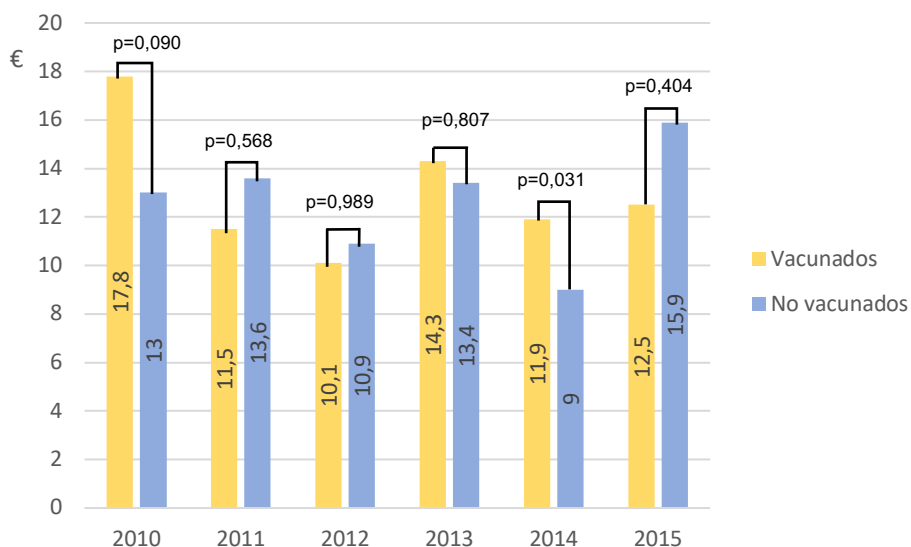


Figura 123. Media por paciente del gasto en antibióticos fuera de cada temporada gripal según estado de vacunación antigripal, pautados en centros sanitarios por procesos respiratorios (n=1.194). Comparación de medias entre grupos, prueba t de Student.



### 4.5.3 Gasto en antibióticos por procesos respiratorios por paciente con EPOC

En la figura 124 se analiza la media de gasto sanitario en antibióticos por procesos respiratorios por paciente en euros según si padecen o no EPOC durante la campaña y en la figura 125 fuera de la campaña.

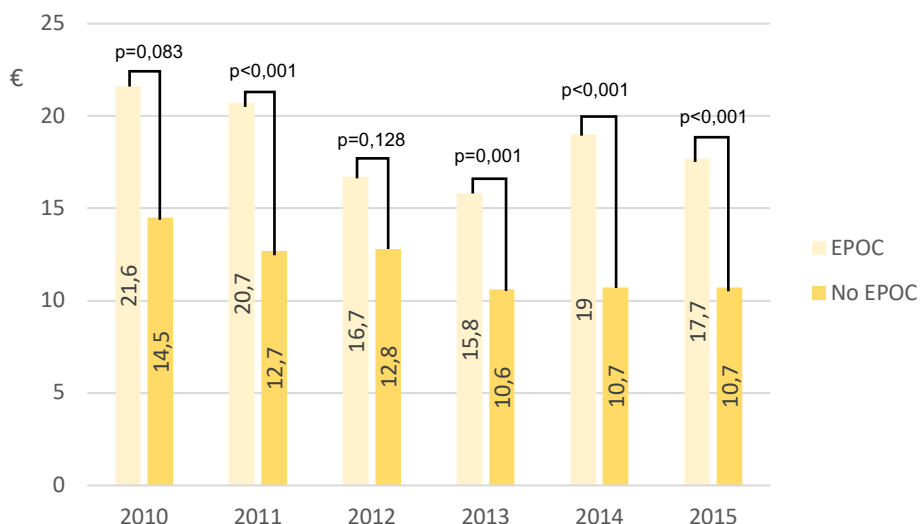


Figura 124. Media del gasto sanitario en antibióticos de cada temporada gripal según si padecen o no EPOC, pautados en centros sanitarios por procesos respiratorios (n=1.194).

Comparación de medias entre grupos, prueba t de Student.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

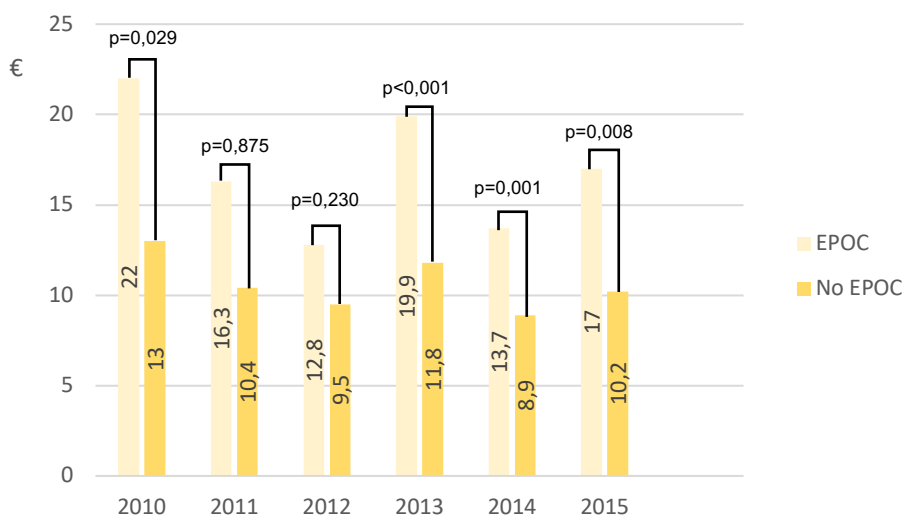


Figura 125. Media del gasto sanitario en antibióticos fuera de cada temporada gripal según si padecen o no EPOC, pautados en centros sanitarios por procesos respiratorios (n=1.194).

Comparación de medias entre grupos, prueba t de Student.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

#### 4.5.4 Gasto en antibióticos por procesos respiratorios por paciente según riesgo alto

En la siguiente figura 126 se objetiva la media de gasto sanitario en antibióticos por procesos respiratorios por paciente en euros según si pertenecen o no al grupo de riesgo alto durante la campaña; y en la figura 127 fuera de la campaña.

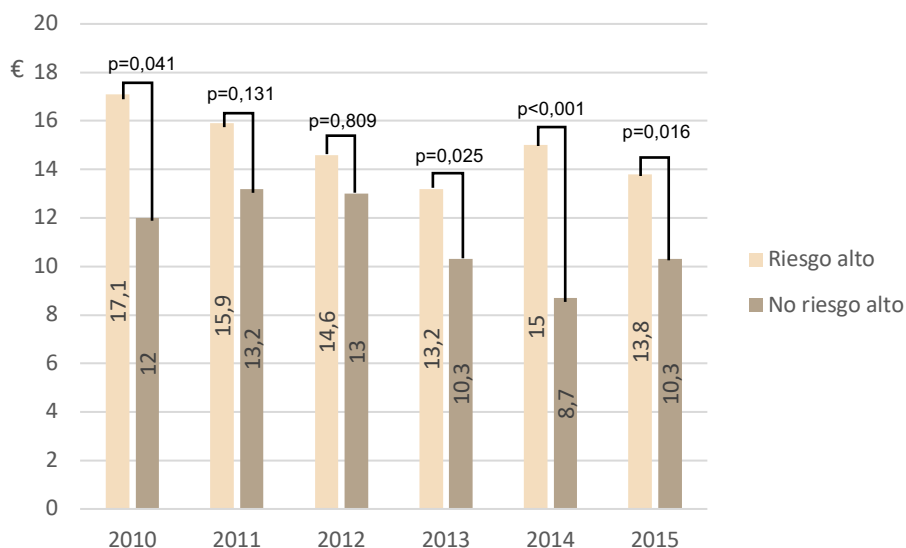


Figura 126. Media del gasto en antibióticos de cada temporada gripal según si pertenecen al grupo de riesgo alto o no, pautados en centros sanitarios por procesos respiratorios (n=1.194).

Comparación de medias entre grupos, prueba t de Student.

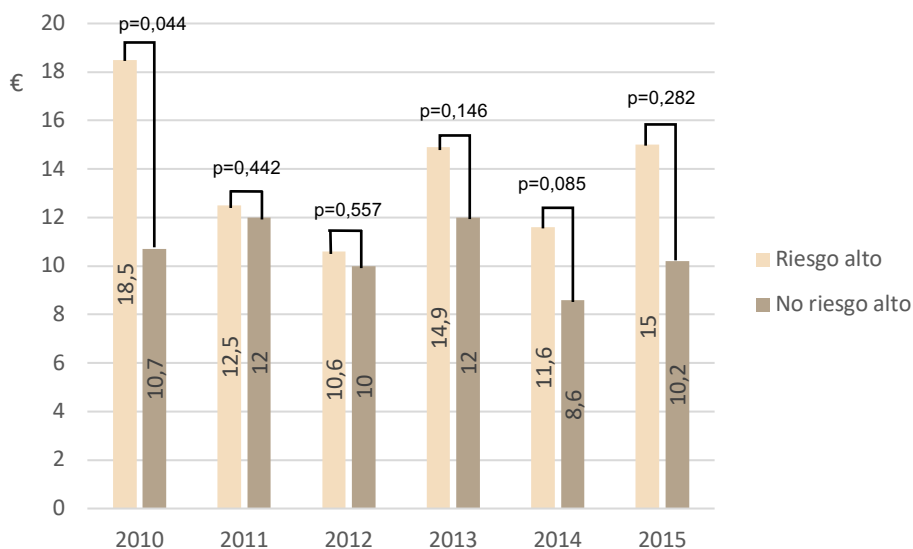


Figura 127. Media del gasto en antibióticos fuera de cada temporada gripal según si pertenecen al grupo de riesgo alto o no, pautados en centros sanitarios por procesos respiratorios (n=1.194).

Comparación de medias entre grupos, prueba t de Student.

### 4.5.5 Gasto según los diferentes antibióticos por cupos

En la figura 128 se diferencia el precio por caja de antibiótico pautado durante la temporada gripal diferenciando el cupo al que pertenece cada paciente y en la tabla 63 el p-valor estudiado al comparar las medias del gasto en cajas de antibióticos según cupos médicos por temporadas gripales.

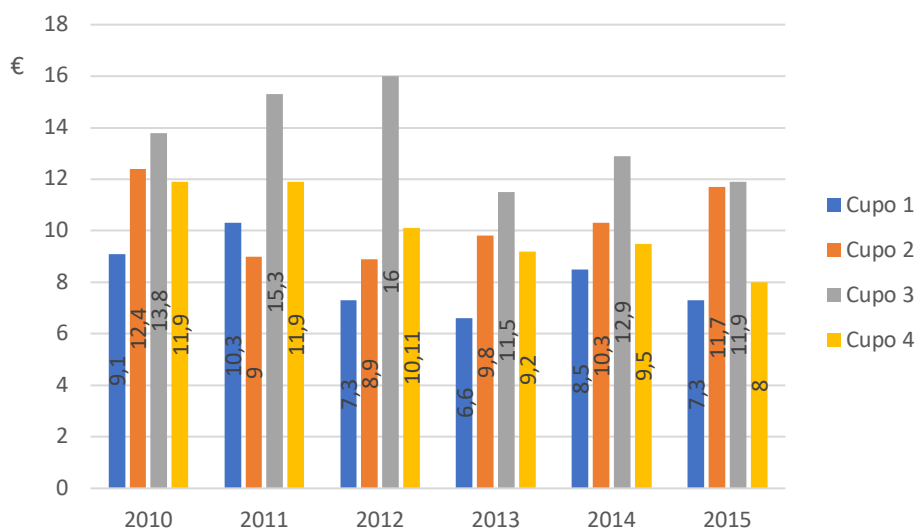


Figura 128. Media del precio en euros por caja de antibiótico en cada temporada gripal según cupos (n=1.194).

Tabla 63. P-valor tras comparar la media del precio en euros por caja de antibiótico en cada temporada gripal según el cupo al que pertenece el paciente (n=1.194).

Temporada 2010	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	0,173	-	-	-
Cupo 2		0,164	-	-
Cupo 3		0,999	0,999	-
Cupo 4		0,999	0,999	0,999
Temporada 2011	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	0,002	-	-	-
Cupo 2		0,035	-	-
Cupo 3		0,999	0,002	-
Cupo 4		0,999	0,332	0,757
Temporada 2012	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	<0,001	-	-	-
Cupo 2		<0,001	-	-
Cupo 3		0,999	0,006	-
Cupo 4		0,999	0,011	0,999
Temporada 2013	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	0,027	-	-	-
Cupo 2		0,018	-	-
Cupo 3		0,786	0,999	-
Cupo 4		0,999	0,909	0,999
Temporada 2014	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	0,030	-	-	-
Cupo 2		0,048	-	-
Cupo 3		0,999	0,999	-
Cupo 4		0,999	0,113	0,999
Temporada 2015	p*	p**	p***	p****
Cupo 1	0,013	-	-	-
Cupo 2		0,033	-	-
Cupo 3		0,243	0,999	-
Cupo 4		0,999	0,135	0,554

p\*: p valor de la comparación de las medias, test de ANOVA; p\*\*: p valor de la comparación entre el cupo 1 y el correspondiente de la columna, test de Bonferroni; p\*\*\*: p valor de la comparación entre el cupo 2 y el correspondiente de la columna, test de Bonferroni; p\*\*\*\*: p valor de la comparación entre el cupo 3 y el correspondiente de la columna, test de Bonferroni.

## 4.6 Ingresos y pruebas complementarias

La gripe puede ocasionar ingresos hospitalarios debido a sus complicaciones. En la población se han registrado escasos ingresos en relación a esta enfermedad como se observa en la tabla 64.

Tabla 64. Número anuales de ingresos hospitalarios, radiografías, gasometrías, analíticas y TAC por gripe.

Año	Ingresos	Radiografías	Gasometrías	Analíticas	TAC
2010	1	2	2	10	1
2011	1	2	3	11	0
2012	2	3	4	16	1
2013	2	2	4	14	1
2014	1	2	6	13	2
2015	2	4	4	29	0

## 4.7 Declaraciones epidemiológicas

El número de declaraciones informáticas epidemiológicas realizadas en las consultas por incidencia de la gripe en el sistema de información de la asistencia ambulatoria de la Agencia Valenciana de Salut de Abucasis (SIA – Gaia) fue de 52 en total desde 2010 hasta 2016 con una media de  $8,7 \pm 2$  declaraciones anuales.

## 4.8 Estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno”

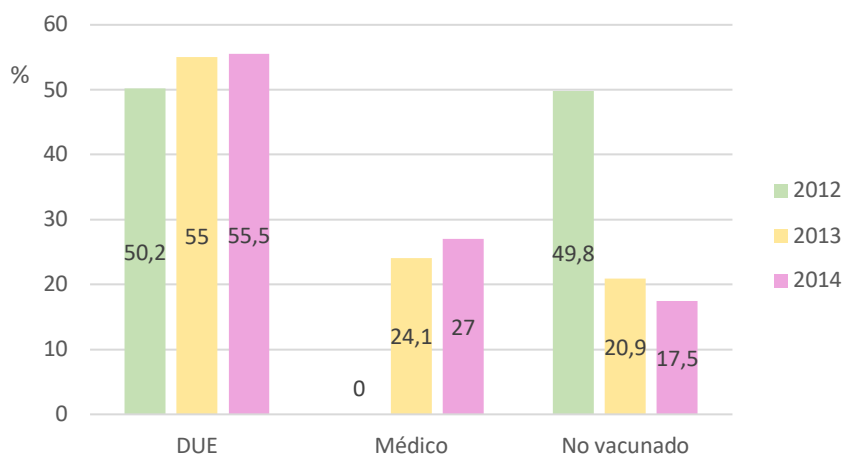
### 4.8.1 Tiempo invertido en la estrategia

Siguiendo la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” desde la temporada 2013 en la consulta 1 el médico, tras atender la demanda por la que el paciente acudía a la consulta, se le recomendaba la vacuna antigripal si estaba indicada y en el caso de aceptar se le administraba la vacuna en ese momento, registrándola a continuación. Fueron informados sobre la indicación de ser vacunados en el periodo de la campaña gripal 2013 en la consulta 1 el 75,7% de los pacientes mayores de 64 años asignados a ese cupo y en la campaña de 2014 el 77,8%.

El tiempo medio por paciente que ha supuesto en la consulta aconsejar la vacuna, administrarla y anotarla en el Registro Nominal de Vacunas del ordenador ha sido de 2 minutos y 56 segundos  $\pm$  38 segundos.

### 4.8.2 Profesional sanitario que administra la vacuna

En la figura 129 se representan los resultados de vacunación en porcentaje según quién realizaba la vacunación en la consulta 1 desde 2012 hasta 2014.



(2012: n=251, 2013: n= 278 y 2014: n= 281)

Figura 129. Proporción de pacientes vacunados en la consulta 1 según quién realizaba la vacunación en 2012-2014.

En la tabla 65 se desglosan los datos de los pacientes vacunados en la consulta 1 por el médico.

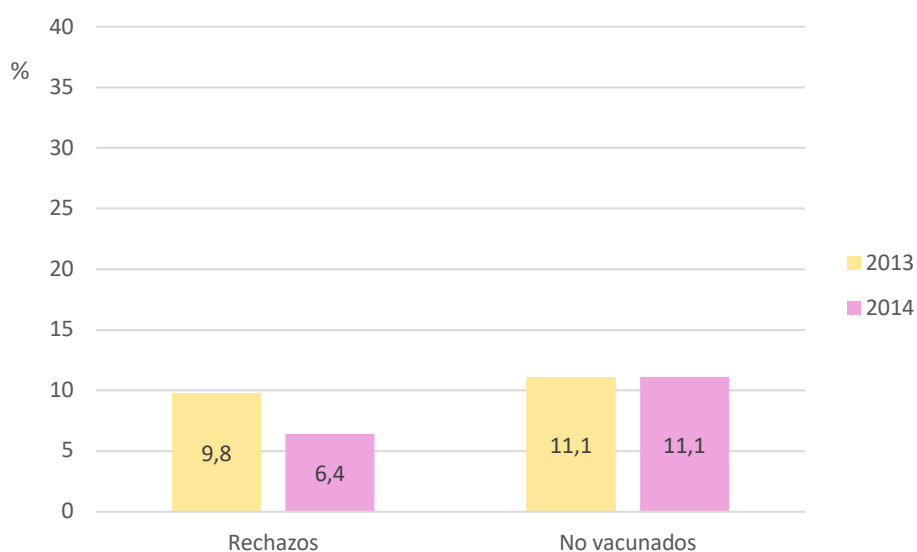
## Resultados

Tabla 65. Pacientes vacunados por el médico en la consulta 1 ( 2013: n= 278 y 2014: n= 281)

Temporada gripe	Total (n)	Hombres n (edad media $\pm$ DT)	Mujeres n (edad media $\pm$ DT)	EPOC (%)
<b>2013</b>	67	26 (75,4 $\pm$ 7,9)	41 (76,6 $\pm$ 7,1)	7,4
<b>2014</b>	76	34 (74,9 $\pm$ 7,9)	42 (77,1 $\pm$ 7,4)	3,9

DT: desviación típica; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Cronica.

En la figura 130 se representa el porcentaje de pacientes del cupo 1 que no fueron vacunados y los que rechazaron la vacuna de la gripe en 2013 y 2014.



(2012: n=251, 2013: n= 278 y 2014: n= 281)

Figura 130. Porcentaje de pacientes no vacunados y pacientes que rechazaron la vacuna en el cupo 1 en 2013 y 2014.

En la tabla 66 se observan los datos de los pacientes que no fueron vacunados en la consulta 1 y en la tabla 67 los de aquellos pacientes que rechazaron la vacunación.

Tabla 66. Pacientes no vacunados en la consulta 1 (2013: n= 278 y 2014: n= 281).

Temporada gripe	Total (n)	Hombres n (edad media $\pm$ DT)	Mujeres n (edad media $\pm$ DT)	EPOC (%)
2013	31	13 (74,9 $\pm$ 10,2)	18 (77,7 $\pm$ 8,9)	12,9
2014	31	14 (77,1 $\pm$ 5,8)	17 (77,8 $\pm$ 9,3)	16,1

DT: desviación típica; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Cronica.

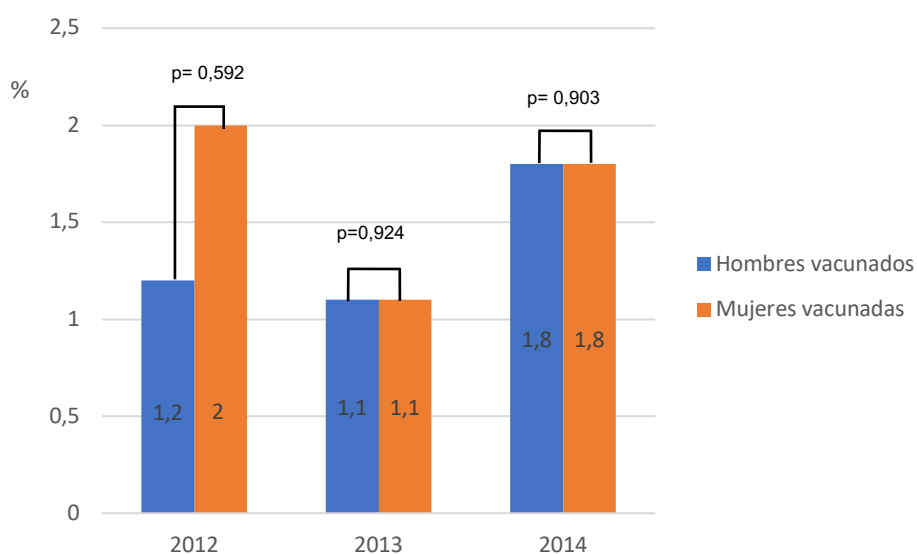
Tabla 67. Pacientes que rechazan la vacunación en la consulta 1 (2013: n= 278 y 2014: n= 281).

Temporada gripe	Total (n)	Hombres n (edad media ± DT)	Mujeres n (edad media ± DT)	EPOC (%)
2013	27	15 (77,4 ± 8,4)	12 (78,3 ± 9,3)	11,1
2014	18	7 (82 ± 6,8)	11 (77,7 ± 9)	0

DT: desviación típica; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Cronica.

### 4.8.3 Vacunación y asistencia a consulta

En la figura 131 se observa el porcentaje de pacientes vacunados de la gripe que no acudieron a consulta durante la temporada de la gripe en el periodo 2012-2014 diferenciando entre hombres y mujeres; en la figura 132 se refleja el porcentaje de pacientes no vacunados que no acudieron a consulta durante la temporada de la gripe en el periodo 2012-2014 diferenciando por sexos.



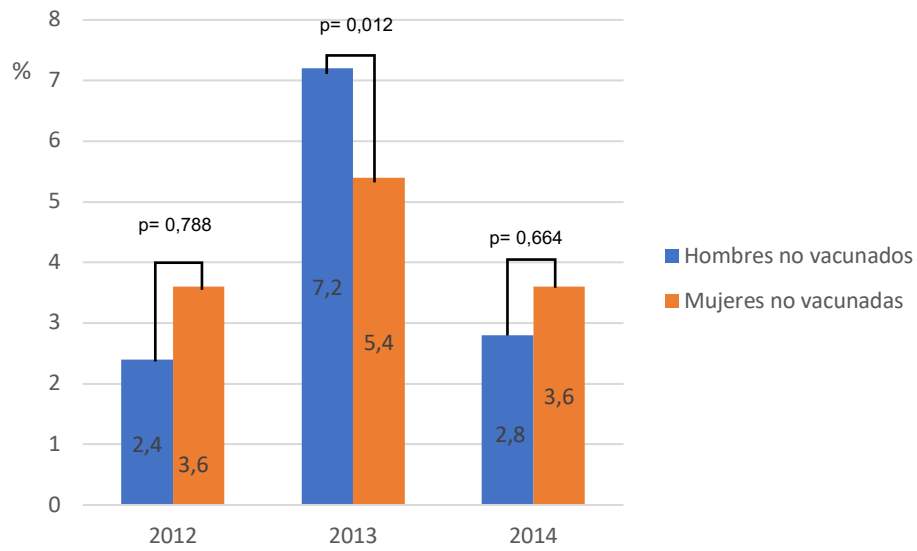
(2012: n=251, 2013: n= 278 y 2014: n= 281)

Figura 131. Proporción de pacientes vacunados de la gripe del cupo 1 que no han acudido a consulta durante la temporada de la gripe según sexos.

Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.



## Resultados



(2012: n=251, 2013: n= 278 y 2014: n= 281)

Figura 132. Proporción de pacientes no vacunados de la gripe del cupo 1 que no han acudido a consulta durante la temporada de la gripe según sexos.

*Comparación entre grupos, test chi-cuadrado.*



## 5. DISCUSIÓN

### 5.1 Cobertura vacunal

Como las coberturas alcanzadas de la vacunación antigripal estaban estancadas en los años anteriores sin llegar a los objetivos propuestos, en el CS Fuensanta durante la campaña vacunal 2013-2014 se iniciaron dos estrategias distintas en dos de las consultas del centro, sin embargo, en el resto de las mismas se realizaba la dinámica habitual de años anteriores. En la consulta 2 el médico advertía a todos los pacientes mayores de 64 años que acudían a la misma por cualquier motivo, la conveniencia de la vacunación antigripal remitiéndose a la consulta de enfermería durante su horario habitual. Mientras que, en la consulta 1 se puso en marcha la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” realizándose la vacunación en la misma consulta por parte del médico.

Previa a la siguiente campaña vacunal de septiembre 2014, se realizó una sesión de equipo en el CS donde se expusieron los resultados preliminares parciales de las coberturas vacunales alcanzadas con cada una de las dos estrategias.

La población de 1.229 pacientes mayores de 64 años de las 4 consultas de Atención Primaria del CS, objeto del estudio, ha tenido una evolución positiva de la cobertura de la vacuna de la gripe desde el inicio de las dos estrategias. Previamente las coberturas vacunales se encontraban estancadas, en el periodo 2010-2012 en el CS estaban de forma estable cercanas al 50%. Estos datos son discretamente inferiores a las coberturas a nivel de la Comunidad Valenciana con un 52% en 2012, como a nivel nacional con un 56,7% el mismo año y a nivel europeo donde la mayoría de países en las últimas temporadas gripales ha obtenido coberturas inferiores al 55% excepto Reino Unido, Holanda e Irlanda que alcanzan el 60% (CDC, 2018; MSSSI, 2012).

A partir de la temporada de 2013 se empiezan a implementar las nuevas estrategias en dos de las consultas del CS, produciéndose un incremento aproximadamente del 10% de la cobertura media alcanzada en las cuatro consultas, superando los niveles alcanzados en la misma Comunidad Valenciana, en España (MSSSI, 2019) y en el resto de Europa (CDC, 2018) en esas mismas fechas. La evolución es positiva desde el inicio de la estrategia en 2013 al comparar 2013-2015 con las alcanzadas en años anteriores.

Al estudiar el porcentaje de pacientes vacunados **según el cupo** al que pertenecen se evidencia un aumento del 25-30% en la **consulta 1** desde el inicio de la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno”. En 2015 la cobertura fue menor que los años previos, el médico del cupo

1 tutorizó a un residente de Medicina Familiar durante 12 meses, el cual no vacunaba a los pacientes pero sí realizaba tarea asistencial por lo que aquellos pacientes que acudían durante la temporada gripal y eran atendidos por el residente no eran captados para la vacunación, reflejándose en una disminución respecto a 2014 de la cobertura vacunal de la consulta 1. Por este motivo se debe adoptar una posición activa y constante en la consulta ya que sin ella las coberturas vacunales vuelven a disminuir. A pesar de ello el porcentaje de pacientes vacunados fue muy superior al del resto de consultas del CS, a las coberturas de la Comunidad Valenciana y de España aventajando también a las coberturas de La Rioja y Castilla-León que son las comunidades con mejores coberturas nacionales (64,6% y 61,1% respectivamente) (MSSSI, 2019) y a las del departamento Elche-Crevillente (67,38%) que es el que despunta en la Comunidad Valenciana a pesar de no utilizar ninguna estrategia distinta a los demás departamentos (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016<sup>b</sup>). Las coberturas en 2013 y 2014 de la Consulta 1 fueron las recomendadas por la OMS e incluso superiores (OMS, 2018<sup>b</sup>). En cambio, en la Comunidad Valenciana a pesar de introducir desde Conselleria en cada temporada nuevas estrategias como mensajes informativos mediante carteles, SMS, cartas, banner en la web de Conselleria, correos electrónicos al personal sanitario, etc. no se han alcanzado las coberturas vacunales planeadas (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016<sup>a</sup>).

En la **consulta 2** el médico implantó en 2013 la estrategia de advertir a todos los pacientes mayores de 64 años, que acudían a su consulta por cualquier motivo, la conveniencia de la vacunación, remitiéndolos a la consulta de enfermería para solicitar cita previa para ser vacunados. La cobertura de los años previos al inicio de esta estrategia fue del 50% aproximadamente. Se produjo un incremento de la misma en torno al 4% en 2013. Tras la sesión de equipo en 2014, esta consulta se incorporó parcialmente a la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” obteniendo una cobertura vacunal del 63,5% que se mantuvo en 2015 superando a las coberturas de las consultas 3 y 4. Sin embargo, en las **consultas 3 y 4** no introdujeron ningún tipo de estrategia vacunal nueva, obteniéndose las peores cifras de pacientes vacunados de la gripe, aunque a partir de 2013 aumentó la cobertura en ambas consultas un 3-4%.

Los incrementos del 3-4% que se han producido en las consultas 2, 3 y 4 desde la temporada 2013 se puede considerar que son achacables a que, en este año, el CS empezó a acudir para vacunar a los Centros de Mayores de la zona asignados a su ámbito de actuación sanitaria. Por lo tanto también la consulta 1 se ha debido beneficiar de este mismo incremento. Si este incremento del 4% en la cobertura vacunal de la consulta 2 en 2013, es achacable a

## Discusión

que el CS empezó a vacunar en los Centros de Mayores, quiere decir que la estrategia específica de la consulta 2 no ha aportado ningún incremento de la cobertura vacunal. Esta estrategia advertía a todos los pacientes mayores de 64 años que acudían a su consulta por cualquier motivo, la conveniencia de la vacunación, remitiéndolos a la consulta de enfermería para solicitar cita previa para ser vacunados.

Se evidencia una mejoría de la cobertura vacunal en la consulta 1 respecto a los otros 3 cupos desde el inicio de la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” en 2013 y de la consulta 2 respecto a la 3 y la 4 desde 2014 tras la sesión de equipo, ya que a partir de ese momento la consulta 2 incorpora parcialmente la estrategia de la consulta 1, no pudiendo considerarse efectiva la sesión de equipo realizada para las consultas 3 y 4.

Como se ha visto en otros estudios las intervenciones más efectivas son las que se enfocan concretamente a las poblaciones no vacunadas, facilitando accesibilidad a la vacunación, así como aquellas que utilizan una búsqueda activa de los pacientes diana. Por otro lado, las estrategias menos efectivas son el uso de posters, cartas informativas o las webs dirigidas a las poblaciones que cumplen los criterios de vacunación (Erbelding EJ et al, 2018; AEV, 2015; AEP y AEV, 2018). Por ello, si una consulta mantiene la misma estrategia, la cobertura vacunal alcanzada seguirá siendo la misma, por lo que es preciso explorar nuevas estrategias que permitan incrementar los niveles de vacunación. Además, no hay que dar por supuesto que un paciente que se vacune un año solicitará por sí mismo volverse a vacunar en la siguiente temporada, ya que como se ha visto en la consulta 1 en el momento en que disminuye la proactividad por parte del médico decrece la cobertura vacunal. Así, mediante el uso de la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” se consigue aumentar la cobertura de la vacuna de la gripe para alcanzar los niveles del 75% recomendados por la OMS, muy distantes a la realidad actual, objetivo primordial en la salud pública nacional (Fundación de ciencias del medicamento y productos sanitarios, 2018).

Al analizar las coberturas **según el sexo**, no se han encontrado diferencias en las coberturas de la vacuna (Astray Mochales, 2017; Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2019), de la misma forma en este estudio no se han evidenciado diferencias relevantes en las distribuciones de coberturas vacunales entre hombres y mujeres. Es más, la mejora de la cobertura vacunal tras la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” en la consulta 1, conlleva un aumento de dicha cobertura de aproximadamente un 25% tanto en los hombres como en las mujeres.

Teniendo en cuenta el **factor de la edad**, las guías internacionales recomiendan administrar la vacuna a las personas mayores de 64 años, aunque el límite varía según los

diferentes países, el criterio está unificado debido a que con la edad se debilita el sistema inmune y por tanto, el riesgo de presentar complicaciones graves por la gripe es mayor y consecuentemente la mortalidad (AEP y AEV, 2018). A lo largo de todo el periodo evaluado la cobertura vacunal de los pacientes mayores de 75 años supera en torno al 20% la de los pacientes de 65-75 años. A partir de 2013, cuando se implantan las dos estrategias vacunales, ambos grupos de edad incrementan su cobertura un 8-10% respecto a la de los años anteriores, mejora imputable por un lado a la vacunación en los centros de mayores y por otro a la influencia de la estrategia “Aquí te pillo aquí te vacuno” en la población global. Así, desde 2013 las mejores coberturas en ambos grupos de edad son los de la consulta 1, en el grupo más joven se aumenta la cobertura un 30% aproximadamente y en el más anciano un 20% con coberturas más altas con respecto a las otras consultas estudiadas, esta diferencia podría deberse a la implementación de la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno”. En cambio, la consulta 2 no alcanza los resultados óptimos de la consulta 1, sin embargo a partir de 2014 temporada en la cual inicia parcialmente la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” se evidencia una mejoría del 10% en los dos grupos de edad con resultados más altos en el grupo anciano (74%) respecto a las consultas 3 y 4. Al compararse con la consulta 1 no es suficiente la sistemática de recomendar a los pacientes que se citen en enfermería para vacunarse sino que es necesaria una actitud más proactiva por parte del personal sanitario en los dos grupos de edad. Así pues, los peores resultados son los de las consultas 3 y 4 con coberturas en el grupo joven que rondan el 45% y en el grupo más anciano el 58%, cifras muy inferiores a las obtenidas en la consulta 1, probablemente debido a que estas consultas no tienen ninguna estrategia específica para vacunar a los pacientes mayores de 64 años obteniendo los resultados más deficientes. También en la mayoría de los estudios revisados, al igual que ocurre en éste, se obtienen mejores coberturas vacunales en el grupo de mayor edad (Sarría Santamera A et al, 2019).

La gripe puede manifestarse con mayor severidad en los pacientes que presentan **patologías crónicas** y éstas pueden agravarse por el proceso agudo viral, mediante la vacunación de este grupo se evitan hospitalizaciones, descompensaciones de patologías crónicas y se reduce la mortalidad (AEP y AEV, 2018; Lee KR, 2017; Bowman BT y Rosner MH, 2018; Bekkat Berkani R, 2017; Ciszewski A, 2018). La prevalencia registrada en 2010 de estas enfermedades en la población por cupos, es similar, excepto en la consulta 4 que tiene una proporción de pacientes EPOC registrados el doble que el resto de cupos (15,2%), cifra claramente superior a la referida en los estudios de prevalencia poblacionales (Alfageme I et al, 2019) probablemente por un sobrediagnóstico, error común en Atención Primaria. La

principal causa de este problema es la aplicación inadecuada de los criterios diagnósticos de EPOC y la falta de uso de la espirometría, herramienta fundamental en esta enfermedad tanto para el diagnóstico como el seguimiento (Garrastazu R, 2017; Golpe R et al, 2017).

Examinando **los medicamentos crónicos**, el cupo que utiliza más fármacos por paciente en 2015 es el 4 y el que menos el 3 no relacionándose con la cobertura vacunal conseguida esa temporada, ya que las coberturas superiores pertenecen a la consulta 1 y 2 y las inferiores, y similares, a la 3 y la 4. En cambio, en la mayoría de estudios se relaciona el mayor uso de medicamentos crónicos con aumento de solicitud de la vacuna de la gripe por parte de los pacientes, además éstos presentan más patologías crónicas y factores de riesgo por lo que, el personal sanitario incide más en la prevención de la gripe y ellos mismos al ser conscientes de su estado de salud toman más precauciones que los pacientes sanos (Sarría Santamera A et al, 2019).

### 5.1.1 Cobertura vacunal en los distintos grupos de riesgo

Uno de los principales grupos de riesgo es el de los pacientes con **enfermedades pulmonares crónicas**, a éstos se les recomienda vacunarse desde los 6 meses de edad en todo el mundo, porque tienen más riesgo de complicaciones si contraen la gripe, siendo uno de los principales grupos con mayor riesgo de mortalidad por esta enfermedad (CDC, 2017<sup>9</sup>). Como indica el grupo de Garrastazu (2016), esta población es una de las dianas más importantes de la vacunación de la gripe, gracias a las estrategias usadas en el estudio se consigue incrementar la cobertura vacunal de este grupo hasta el 70%, muy por encima de la media española en EPOC (52%) (Alfageme I et al, 2019). A partir de 2013, cuando se pone en marcha la principal estrategia motivo de evaluación, se objetiva un aumento global de la vacunación en pacientes EPOC respecto a los sanos, pero sobre todo a expensas inicialmente de la consulta 1 y con posterioridad también de la consulta 2. A partir de 2013, en la consulta 1 que se inicia la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” empieza a incrementarse la cobertura vacunal de los pacientes EPOC que llega a su máximo al año siguiente (82,5%). Al igual que ha ocurrido en la población total el incremento en la consulta 2, en este grupo de pacientes, se ha producido a partir de 2014 cuando se incorpora esta estrategia, por lo tanto, el hecho de aconsejar de forma sistemática a los pacientes con EPOC que acuden a la consulta la conveniencia de su vacunación no modifica la cobertura vacunal de los mismos sino que es más efectiva la otra estrategia, si bien es esta consulta la que previamente al inicio de cualquier estrategia era la que mayor cobertura vacunal alcanzaba en este tipo de

pacientes. Así, es muy importante mantener a lo largo de los años una estrategia activa eficiente de forma constante, ya que de no ser así se retorna a las coberturas previas más bajas como se observa en el cupo 1 en 2015 y en cambio, se consolida en la consulta 2 que ha seguido manteniendo dicha estrategia. Sin embargo, los cupos 3 y 4 no han introducido ningún tipo de nueva actividad para mejorar la cobertura vacunal de los pacientes EPOC, por lo tanto, a lo largo del periodo de estudio ésta se observa que se mantiene estable. Esta evolución se evidencia en otros estudios, las estrategias más proactivas producen un incremento importante de la cobertura vacunal mientras que si se abandonan estas técnicas o se aplican otras meramente informativas las coberturas disminuyen y se estancan (Bert F et al, 2019; Jacobson Vann JC, 2018).

Otro de los principales factores de mortalidad secundaria a la gripe es la **DM**, la hiperglucemia en los pacientes con DM afecta al sistema inmunitario haciéndolo más vulnerable a infecciones por lo que la vacuna en este grupo reduce las complicaciones y la mortalidad (Lau D et al, 2014). Al evaluar la vacunación de los pacientes diabéticos respecto a los no diabéticos se obtiene una diferencia en este estudio, a partir de 2013, que es cuando empiezan a implementarse las estrategias, alcanzando una cobertura cercana al 70% en los diabéticos, superando la cobertura vacunal estatal media en este grupo de riesgo del 54,7% (Rumayor Zarzuelo M, 2017). Así, el cupo 1 tras empezar a realizar la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” consigue incrementar la cobertura de vacunación en los pacientes con esta enfermedad, muy superior al resto de cupos y se mantiene en 2015. Gracias a esta estrategia más proactiva, y no a la estrategia de informar y recomendar sistemáticamente la conveniencia de la vacunación, se consigue proteger a un grupo de riesgo importante, constatándose unas cifras más elevadas cuando se hace una búsqueda y vacunación activas de los pacientes respecto a las recomendaciones sistemáticas de vacunarse de la gripe realizadas durante el acto asistencial. De todas maneras, incluso antes de poner en marcha cualquier tipo de estrategia vacunal, se observan notables diferencias entre las coberturas alcanzadas en las distintas consultas, lo cual indica que hay profesionales sanitarios que se implican más en la vacunación de sus pacientes que otros ya que la prevalencia de DM es muy similar entre los diferentes cupos.

La **enfermedad cardiovascular** es la principal causa de mortalidad y morbilidad mundial, actualmente se ha demostrado que la vacunación contra la gripe tiene un efecto protector en estos pacientes disminuyendo sus complicaciones y mortalidad. Además, la gripe favorece el padecer un primer episodio de infarto agudo de miocardio y de ECV en relación a la liberación inflamatoria de citocinas y factores que favorecen la trombogénesis, por ello es



## Discusión

tan relevante su prevención (MacIntyre CR et al, 2016; Barnes M et al, 2015). Así, en el estudio los pacientes cardiopatas poseen coberturas de vacunación similares a los pacientes no cardiopatas en todas las temporadas, aunque estos porcentajes se han incrementado en los tres últimos años en ambos casos. Al analizar la evolución de las coberturas vacunales de estos pacientes en las distintas consultas, se observa de nuevo que la consulta 1 tras iniciar su estrategia incrementa más del 20% los pacientes con CI vacunados, cuando previamente, en los años anteriores, se había mantenido estable consiguiendo casi triplicar la cobertura nacional en cardiopatas que era del 30% (MacIntyre CR et al, 2016). La consulta 2 incrementa su cobertura entre un 6-12%, al incorporarse parcialmente a dicha estrategia, mientras que en el resto de las consultas se mantiene estable e incluso desciende, como en el caso de la consulta 4. Por tanto, las consultas que han usado la estrategia activa, son las que mejoran también la cobertura en los pacientes cardiopatas.

Otro grupo de riesgo importante es el que padece **ECV**, la gripe favorece su incidencia (MacIntyre CR et al, 2016; Barnes M et al, 2015), y aumenta el riesgo de complicaciones y mortalidad, por ello es importante prevenirla (Lee KR et al, 2017). En el estudio no se han evidenciado diferencias entre la distribución de los pacientes vacunados con ECV y los que no la padecían, aunque al igual que ha ocurrido en el caso de los pacientes con CI, en los últimos años se ha producido una mejora de la cobertura vacunal alcanzada en todos los pacientes. Comparando las coberturas logradas en esta patología por cupos, se visualiza la misma evolución que en las patologías anteriores, un aumento de la cobertura en el cupo 1 en el periodo 2013-2015, aunque desciende parcialmente en 2015, como se ha comentado previamente. El cupo 2 incrementa el porcentaje de pacientes vacunados a partir de 2014 que se adhiere a esta estrategia, mientras que el resto de los cupos se mantienen estables en todo el periodo evaluado. Así en este tipo de pacientes, el hecho de informarles y aconsejarles la conveniencia de la vacunación antigripal tampoco ha servido para incrementar su adhesión a la misma.

Los pacientes con **ERC** son más susceptibles a la morbilidad y mortalidad graves en relación con la gripe, por lo cual el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad incluye la indicación de vacunar a las personas con ERC partir del grado 3b (Bowman BT y Rosner MH, 2018; MSSSI, 2018). En el estudio, al investigar la ERC se observa una mayor cobertura vacunal de la gripe todas las temporadas en los pacientes con esta enfermedad al comparar éstos con los sanos. Al analizar las coberturas en esta patología por cupos se obtiene una mayor cobertura de vacunación en el cupo 1 a partir de aplicar la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” en 2013 incrementándose la cobertura entre 25-31% respecto al cupo 3 y al 4, que

no implementan ninguna estrategia, en ambas temporadas. Además, la consulta 1 supera las coberturas a nivel nacional que son solo del 30% aproximadamente (Sociedad Española de Nefrología, 2012). También el cupo 2, como en las patologías crónicas anteriores, tras la incorporación en 2014 a la estrategia más proactiva, incrementa la cobertura vacunal en sus pacientes renales crónicos un 11% y se mantiene en la temporada siguiente. Sin embargo, las consultas 3 y 4 nuevamente, no sufren ningún tipo de variación en sus coberturas al no introducir ninguna estrategia.

El **grupo de miscelánea** incluye aquellas patologías que suelen deprimir el sistema inmune, como por ejemplo los pacientes trasplantados, por lo cual debe incidirse más en estos pacientes para prevenir la gripe (AEP y AEV, 2018). Al comparar los pacientes que pertenecen al grupo de miscelánea con el resto de la población se evidencia una mayor vacunación en el primero en el periodo 2013-2015 coincidiendo cronológicamente con el inicio de las estrategias, pero como en los casos anteriores esta mejora es achacable solo a la estrategia introducida por la consulta 1. Diferenciando en este grupo de pacientes las coberturas alcanzadas según el cupo al que pertenecen se objetiva nuevamente que el cupo 1 obtiene una mayor cobertura vacunal a partir del uso de la estrategia en 2013 respecto a los cupos 2, 3 y 4. Gracias a la estrategia usada en la consulta 1 se incrementa la cobertura hasta un 32% los años siguientes. Por lo tanto, este grupo de pacientes está mejor protegido contra la gripe gracias a las estrategias activas usadas en la consulta 1 y 2 respecto a las 3 y 4 que no tienen ninguna estrategia concreta.

El **grupo de riesgo alto** está formado por pacientes con alguna de las siguientes patologías: EPOC, DM, Enfermedad Cardio o Cerebrovascular, ERC o alguna de las patologías del grupo de Miscelánea, debido a estos factores de riesgo tienen tasas de hospitalización, de mortalidad y comorbilidad más altas siendo importante prevenirles de la gripe (Fundación de ciencias del medicamento y productos sanitarios, 2018). Los pacientes del grupo de riesgo alto tienen una mayor cobertura de vacunación todas las temporadas, incluso antes de iniciar las nuevas estrategias, si bien a partir de 2013 ambos grupos incrementan su cobertura alcanzada con respecto a las temporadas anteriores, lo cual se explica por el incremento producido en los pacientes de la consulta 1 y a partir de 2014 también de los de la consulta 2 cuando se adhiere a la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” que realmente ha servido para aumentar la cobertura vacunal. Sin embargo, las consultas 3 y 4 que no introducen ninguna nueva estrategia, mantienen los porcentajes estables a lo largo de todos los años evaluados. Es preciso hacer constar que previamente a la introducción de cualquier estrategia, los pacientes con mayor riesgo, independientemente de su edad, que

son los que prioritariamente deben ser vacunados, alcanzaban mejores coberturas que los pacientes sin riesgo alto

## 5.2 Infecciones respiratorias agudas

En el periodo 2010-2015 aproximadamente un tercio de los pacientes mayores de 64 años, asignados a las consultas evaluadas acuden al sistema sanitario (CS, Punto de Atención Continuada o Urgencias Hospitalarias) por procesos respiratorios agudos (entre los que se incluye la gripe) durante la temporada de la campaña de la gripe de cada año, si bien el porcentaje de asistencia desciende discretamente a partir de 2012. Este porcentaje desciende notablemente cuando se considera el resto del año, fuera de la época gripal, de forma que entonces sólo la sexta o séptima parte de los pacientes acuden por este tipo de procesos al médico. Esto es debido a que en los meses de frío las condiciones ambientales favorecen la propagación de virus respiratorios como *Influenza* aumentando su contagio y el número de infecciones respiratorias (Llor, 2010), por este motivo el número de los procesos respiratorios agudos en este periodo son más abundantes que durante el resto del año y los pacientes utilizan más los recursos sanitarios (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2019).

Al valorar la proporción de pacientes que acuden a consulta, por procesos respiratorios agudos, durante la temporada gripal **según el cupo**, se evidencia que se mantiene estable, con ligeras diferencias, en las consultas 1, 2 y 3. Mientras que el porcentaje en la consulta 4 de pacientes que acuden al médico por el mismo motivo es ostensiblemente mayor, lo cual quizás pueda atribuirse a las características del médico responsable de dicha consulta como se detalla posteriormente en el apartado 5.7: edad del médico, si ha cursado especialidad, si tutoriza residentes, etc. Cuando lo que se considera es el **estado vacunal** de los pacientes, se observa llamativamente, que los que están vacunados acuden más al sistema sanitario por procesos respiratorios agudos, durante la temporada de la campaña gripal, que aquellos que no lo están. Hay que recordar que en dichos procesos están incluidas todas las infecciones respiratorias independientemente de su etiología. Quizás esta diferencia sea debida a que en el grupo de los pacientes vacunados están incluidos aquellos de riesgo alto que son más propensos a padecer procesos respiratorios sobre todo en la época invernal (Barrio Cortes J et al, 2019; Pintos Pascual I et al, 2018). Hasta tres quintas partes de los pacientes de alto riesgo se han vacunado tras el inicio de la nueva estrategia. También podría haber influido en esta diferencia, la presencia de efectos secundarios de tipo respiratorio de la

vacuna antigripal, que si bien son mucho menos graves que la propia gripe, ante su presencia los pacientes suelen acudir al médico (Muñoz Miralles R et al, 2019). Sin embargo, este aspecto no se puede evidenciar por encontrarse fuera de los objetivos del presente trabajo, aunque quizás podría ser motivo de una nueva investigación. Analizando este aspecto, el porcentaje de pacientes que consulta por procesos respiratorios, tanto durante como fuera de la temporada gripal, es superior en el grupo de pacientes de riesgo alto respecto a los que no, siendo más evidente la diferencia durante la campaña gripal. Probablemente estos pacientes dados sus antecedentes, acuden al médico más frecuentemente por temor a complicaciones de patologías banales como las infecciones respiratorias. Además, dentro de este grupo, durante la temporada gripal, consultan más los vacunados, confirmándose que una posible causa de los resultados previos pueden ser los efectos secundarios de la vacuna y que el perfil de pacientes de riesgo alto suelen padecer más frecuentemente procesos respiratorios.

La proporción de pacientes que acuden al médico en la temporada gripal por infección de vías respiratorias es bastante similar en **los grupos de edad** considerados (65-75 años y mayores de 75 años); aunque suele ser ligeramente superior en los más mayores, lo cual puede deberse a que a medida que aumenta la edad disminuye la actividad del sistema inmunológico (AEP y AEV, 2018).

El porcentaje de pacientes que acuden a consulta por procesos respiratorios, **fuera de la campaña de la gripe** es, como se ha indicado anteriormente, aproximadamente la mitad

que durante la campaña. Esta diferencia es debida a la estacionalidad de la gripe y de los virus respiratorios que a pesar de que circulan todo el año tienen sus picos de máxima actividad en invierno (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2019; Izquierdo Alonso JL et al, 2017). Al igual que ocurre durante la campaña vacunal (otoño-invierno), es la consulta 4 la que mayor porcentaje de sus pacientes acuden al médico por procesos respiratorios a lo largo del resto del año (primavera-verano), quizás, como se indicaba con anterioridad, sea debido a las características del médico que atiende dicha consulta (Menéndez Granados N et al, 2019; Parejo Maestre N et al, 2016), ya que no puede ser debido a las características de la población atendida que no tienen por qué ser distintas a las de las otras consultas. También en esta época del año los pacientes vacunados han acudido a su médico por procesos respiratorios más que los no vacunados, esto puede deberse a que como se ha visto en otros estudios, la población vacunada, que es la que presenta mayor número de comorbilidades, es la más susceptible a dichos procesos y que con mayor facilidad acuden a su médico cuando los padecen; pero que al ser generalmente banales, los pacientes más sanos cuando los presentan no acuden a un centro sanitario (Barrio Cortes J et al, 2019; Pintos Pascual I et al,

## Discusión

2018). Por tanto, la distribución de pacientes que acuden al médico fuera de la temporada de la vacuna de la gripe por infección de vías respiratorias es superior en el grupo de más edad, igual que durante la campaña de la gripe. Esto puede deberse, como se ha comentado anteriormente, a la inmunosenescencia (AEP y AEV, 2018).

La media del número de consultas por paciente con el **diagnóstico específico de gripe** durante la campaña, realizadas al médico de Atención Primaria, al Punto de Atención Continuada o a urgencias hospitalarias es escaso, tanto en pacientes vacunados como no vacunados. Si se compara entre hombres y mujeres los resultados son muy similares al igual que en otros estudios (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016<sup>b</sup>). Así, de las cifras extremadamente bajas de declaraciones gripales puede deducirse que los médicos del CS y de urgencias hospitalarias no tenían la costumbre de declarar informáticamente cada vez que diagnosticaban un caso de gripe. Puede deberse a varios motivos, por ejemplo que esta acción enlentezca la consulta ya que el sistema informático tarda aproximadamente medio minuto en finalizar la declaración epidemiológica y la temporada gripal es un periodo de elevada carga asistencial o por desconocimiento de esta responsabilidad y de la importancia de ésta como se describe en la literatura (Mendoza García JL et al, 2018; Rubio Cirilo L et al, 2012; Chapman 2014; Martínez Castillo A, 2018). Es importante insistir a los profesionales sanitarios en la correcta codificación de enfermedades porque mediante esta información se mejora la calidad de la salud pública (Martínez Castillo A, 2018; Chapman S, 2014). Por este motivo se decidió ampliar la variable a estudio de incidencia de gripe a procesos respiratorios registrados en la Historia Clínica que pudieran ser compatibles con un proceso gripal mal codificado como por ejemplo una infección respiratoria en la que consta en la anamnesis artromialgias, fiebre, etc. Así, el número de **declaraciones informáticas epidemiológicas** de gripe realizadas en las consultas en el SIA – Gaia fue menor de 10 declaraciones anuales en toda la población estudiada. Son cifras muy bajas sabiendo que, la población mayor de 64 años son un total de 1.229 personas y comparándolo con la incidencia de gripe que se registra cada año a nivel nacional que suele ser en este grupo de edad entre 1.100 y 1.200 casos por cada 100.000 habitantes (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2018). Habría que considerar realizar una intervención entre los profesionales sanitarios para optimizar las declaraciones obligatorias de esta enfermedad y de esta manera perfeccionar la vigilancia de la gripe para mejorar la composición de la vacuna gracias a la detección de cepas nuevas.

### 5.3 Consumo de antibióticos y gasto farmacológico

A pesar de que el tratamiento de elección de la gripe no son los antibióticos, suelen precisarse por las complicaciones. El uso inadecuado de estos medicamentos es una de las principales problemáticas sanitarias actuales, debido a que su elevado consumo provoca resistencias bacterianas múltiples y aumenta el gasto sanitario (Davies JE y Behroozian S, 2020; Li Y, 2018; Rodríguez Rondon Y et al, 2017; Schmiege D, 2020). Además, España en relación con Europa, Estados Unidos y Canadá muestra registros de resistencia muy desfavorables, sobre todo en el ámbito hospitalario siendo la causa principal el uso abusivo de antibióticos de amplio espectro (AEMPS, 2018).

Los **antibióticos usados** para los procesos respiratorios en las 4 consultas en el periodo 2010-2015 han sido 10 principios activos siendo los más pautados azitromicina y amoxicilina-clavulánico. Sin embargo, a pesar de que las características poblacionales de los 4 cupos son similares, es llamativa la discrepancia de utilización, en valores absolutos, de antibióticos por procesos respiratorios entre los distintos cupos, de forma que alguna consulta llega a utilizar más del doble que otra. Esta diferencia puede estar relacionada con las distintas características del médico, ya que en uno de los cupos aún teniendo sus pacientes menos procesos respiratorios agudos les prescribe más antibióticos (Caballero L et al, 2018; Tyrstrup M et al, 2020) y esto no puede deberse a la gravedad de los mismos que no tiene por qué ser diferente entre cupos. También hay diferencias en el tipo de antibiótico usado en cada consulta, mientras dos usan sobre todo amoxicilina-clavulánico, las otras dos utilizan la azitromicina. En la actualidad se relaciona el elevado uso de antibióticos principalmente con la edad avanzada de los pacientes y la alta frecuentación de estos a los centros de salud y hospitales, siendo los médicos con cargas asistenciales más altas los que más antibióticos prescriben (Silverman M et al, 2017; Serna M et al, 2011; Balaguer Martínez J et al, 2018), sin embargo, esto no explica las diferencias encontradas entre los cupos evaluados ya que la carga asistencial de los mismos es similar en tres de los cuatro. Como ocurre con la incidencia de infecciones respiratorias fuera de la temporada gripal, el uso de antibióticos por dicho motivo también disminuye en este periodo (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2019) y de nuevo hay diferencias entre los cupos. En Atención Primaria es habitual detectar tratamientos antibióticos innecesarios en procesos víricos como la gripe, sobre todo durante la temporada gripal que asocia una sobrecarga asistencial en la consulta, motivo principal del aumento de la prescripción de estos medicamentos (Molero JM et al, 2018). Por tanto, es

## Discusión

necesaria una intervención multifactorial sobre los pacientes y los médicos para optimizar el uso de antibióticos (Zavala González MA et al, 2017).

El **sexo** no es un factor relacionado con el uso de antibióticos según las distintas investigaciones realizadas hasta el momento (Martínez Gorostiaga J, 2018; Balaguer Martínez J et al, 2018), en este estudio tampoco se han constatado diferencias de consumo entre hombres y mujeres. En ambos sexos los pacientes vacunados, que son los que más procesos respiratorios padecen durante la temporada vacunal con respecto a los no vacunados, son también a los que más antibióticos se les prescriben. Lo mismo ocurre durante el resto del año, si bien este hecho es menos ostensible en las mujeres.

Respecto al uso de antibióticos **según el estado vacunal**, a pesar de que el porcentaje de pacientes a los que no se les ha prescrito antibiótico por procesos respiratorios es elevado, la media del número pautado es superior en los pacientes vacunados respecto a los que no. En cambio, fuera de la temporada gripal no hay diferencia entre ambos grupos. Esto puede deberse a que la prevalencia de procesos respiratorios agudos es superior en los pacientes vacunados y por tanto, frecuentan más la consulta del médico, demandando más asiduamente tratamiento antibiótico para este tipo de patologías durante la época invernal (Balaguer Martínez J et al, 2018). Y también puede relacionarse a la práctica de una medicina más defensiva, pautándose tratamiento antibiótico en pacientes que tienen patologías de riesgo para evitar posibles complicaciones de procesos agudos, a pesar de no estar indicado (Liu C, 2019; Tebano G et al, 2018; Codina Escobar JC, 2017). El gasto sanitario en antibióticos es similar, en las personas que han recibido la vacuna de la gripe respecto a las que no se han vacunado, durante todo el año, a pesar que los pacientes vacunados, en este estudio, padecen más procesos respiratorios agudos. Pero como se ha visto en otros estudios a pesar de esto, el mayor impacto económico de la gripe suele residir en la asistencia hospitalaria y ambulatoria en primer lugar, tanto urgencias como ingresos, y en las incapacidades temporales laborales, aunque la población de este estudio no trabaja por ser mayores de 64 años (Pérez Rubio A et al, 2015).

Al examinar la media del número de **antibióticos dependiendo del grupo de edad**, generalmente no se han objetivado diferencias, tampoco al comparar los pacientes vacunados con los no vacunados en cada grupo de edad. Tras el cálculo del riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según su grupo de edad se puede decir que no existe significación ni durante ni fuera de las temporadas gripales tanto en el análisis crudo como en el ajustado. Como se ha investigado en otros estudios existe mayor consumo de antibióticos en las edades

extremas de la vida, pero no se evidencia diferencia a partir de los 65 años (Bøgelund Hansen M et al, 2020; Serna M et al, 2011).

El **gasto farmacológico** generado por los antibióticos varía lógicamente según el precio de éstos, por lo que se ha analizado el gasto producido **en cada una de las consultas**. A pesar de que las características poblaciones de los cupos son similares, el cupo 3, que es el que presenta un menor registro de procesos respiratorios agudos en la historia clínica de sus pacientes a lo largo de todo el año y por lo tanto es el que menos antibióticos les prescribe sin embargo, su gasto farmacológico por antibióticos en todas las temporadas es el más elevado respecto a las consultas de los otros médicos. Esto puede ser debido a que al analizar el gasto por caja de antibiótico este cupo es el que pauta los antibióticos más caros, elevándose su gasto total. Fuera de la temporada gripal la tendencia es la misma, el cupo con mayor gasto es el tercero y el de menor gasto el cupo 1. Como se observa en otros estudios el principal factor de variabilidad en la pauta de antibióticos es precisamente el médico prescriptor (Silverman M et al, 2017). Además, se ha demostrado en diferentes estudios que los médicos que ejercen docencia a médicos residentes, como el caso de la consulta 1, tienen mejores indicadores de calidad de prescripción, en cambio los médicos con peores indicadores de calidad de prescripción tienen mayor gasto farmacéutico (Martínez Gorostiaga J, 2018). Según los resultados obtenidos, como una acción de mejora, se debería plantear formación adecuada para optimizar la prescripción de los antibióticos, recetando los más eficientes solo en los casos verdaderamente indicados y disminuyendo así el gasto. Esto se puede conseguir mediante el conocimiento por parte de los médicos de la farmacocinética de los antibióticos, las contraindicaciones, los efectos adversos y las indicaciones de primer orden según la enfermedad (Molero JM et al, 2018; Silverman M et al, 2017; Cisneros J et al, 2014).

La media de antibióticos pautados, **según si padecen o no EPOC**, por paciente, por procesos respiratorios en cada temporada gripal, es superior en el grupo que presenta dicha patología a lo largo de todo el estudio ya que presentan más procesos respiratorios durante todo el año. Este incremento se explica porque el tratamiento de elección en las exacerbaciones de EPOC es la antibioterapia, además de broncodilatadores y corticoides; por tanto, el consumo de estos medicamentos aumenta en las exacerbaciones a pesar del origen viral (GesEPOC, 2017; Peñaloza González A et al, 2019). Aunque fuera de la temporada gripal disminuye la media de antibióticos, esto ocurre por la estacionalidad de los procesos respiratorios (Izquierdo Alonso JL et al, 2017). El riesgo de tener que prescribir antibiótico por procesos respiratorios, según si se padece o no EPOC, es significativa en todas las temporadas de la gripe, tanto en el análisis crudo como en el ajustado. Al analizar la media



## Discusión

del gasto sanitario en antibióticos durante las temporadas gripales se obtienen cifras superiores en los pacientes EPOC, estos datos concuerdan con el análisis de la media del número de antibióticos prescritos, ya que a mayor uso de antibióticos más aumenta el gasto. Sin embargo, en la evaluación del coste económico que suponen los procesos respiratorios en estos pacientes, la influencia del gasto por consumo antibiótico es quizás bastante menor que la que suponen otras variables como son las incapacidades laborales que originan. En varios estudios se destaca la relevancia de la incapacidad laboral en el ámbito económico, porque suponen el punto de máximo gasto ya que los pacientes con esta patología no son mayores y suelen precisar de incapacidades temporales. Estos gastos indirectos suponen el 60% del coste producido por esta enfermedad y el otro 40% se atribuye a gastos directos de tratamientos crónicos y agudos, ingresos, etc. (Bouza E, Agustí A et al, 2019; Pérez M et al, 2016). Al comparar los pacientes EPOC no vacunados con los vacunados, el grado de consumo ligeramente superior de antibióticos de éstos, está en relación con su discreto aumento de procesos respiratorios padecidos, si bien en ninguno de los dos casos es significativo.

Al comparar los pacientes con **DM** con el resto, la media del número de antibióticos por paciente por procesos respiratorios es superior en los diabéticos, durante todo el periodo evaluado. En cambio, al analizar el riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según que sea diabético o no, se observa que no existe diferencia a lo largo de todo el año, tanto en el análisis crudo como el ajustado. Es decir que la probable causa del mayor uso de antibióticos es el mayor número de procesos respiratorios en estos pacientes y no el hecho en sí de ser diabético, aunque estos pacientes tienen más riesgo de presentar infecciones respiratorias por las consecuencias de las DM sobre el organismo que afectan al sistema inmune como la alteración de la acción de las células polimorfonucleares, de la función del complemento, el efecto inmunosupresor de la hiperglucemia, la disfunción del mecanismo de acción de los anticuerpos, etc. (Boada Valmaseda A, 2017; Jensen AV, 2017). Al diferenciar entre pacientes diabéticos vacunados y diabéticos no vacunados el uso de antibióticos sigue siendo superior en el primer grupo, sobre todo durante el periodo de la campaña gripal que es cuando padecen más procesos respiratorios, ya que durante el resto del año estas diferencias se diluyen. A pesar de que uno de los objetivos de la vacuna es disminuir el uso de antibióticos (Ruiz Contrerasa J y Albañil Ballesteros MR, 2018; Pérez Rubio A y Eiros JM, 2018; Baquero Ubeda J et al, 2010) los hallazgos de nuestro estudio no lo corroboran en los pacientes diabéticos vacunados frente a los no vacunados, posiblemente esto es debido a una limitación del estudio ya que es demasiado pequeño el tamaño de la muestra de pacientes diabéticos

vacunados. Además, en un sistema sanitario de cobertura universal como el español, con un envejecimiento poblacional como el actual, el acceso gratuito a la asistencia puede conducir en algunos casos a una hiperutilización innecesaria de los recursos y por lo tanto a un aumento de demanda de prescripción, provocando situaciones similares a la estudiada, en la que se objetiva un mayor consumo de antibióticos sin relacionarse con la patología diabética (Aguilar Parra J et al, 2018; Baquero Ubeda J et al, 2010). Fuera de las temporadas gripales, el consumo de antibióticos al comparar diabéticos vacunados y no vacunados es similar al igual que ocurre con los procesos respiratorios de ambos grupos. Debido a la estacionalidad de la gripe fuera de la temporada disminuye el uso de antibióticos en los dos casos (Izquierdo Alonso JL y Martín Paredes C, 2018; Ewing A et al, 2017). Quizás el hecho de que durante la campaña gripal los pacientes diabéticos vacunados padezcan más procesos respiratorios agudos que los no vacunados esté en relación con los efectos secundarios de la vacuna (Fernández-Prada M et al, 2019; Alguacil Ramos A et al, 2015). Este hecho podría ser motivo de evaluación posteriormente para poder objetivar la existencia de una relación causa-efecto.

Según si padecen o no **CI**, la media de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal es superior en los cardiópatas aunque la frecuentación a la consulta por procesos respiratorios es solo discretamente superior sin ser significativa la diferencia. Esta divergencia puede explicarse porque el médico sea más laxo en la prescripción de antibióticos para un proceso respiratorio en los pacientes cardiópatas que en los que no lo son (González Mendoza J et al, 2019; Ruiz Ramos J et al, 2018). Los pacientes cardiópatas vacunados consumen más antibióticos que los cardiópatas no vacunados en casi todas las temporadas gripales evaluadas, aunque el número de consultas por procesos respiratorios es solo algo superior en los que han recibido la vacunación, quizás por la presencia de los efectos secundarios de la vacuna antigripal (Fernández-Prada M et al, 2019; Alguacil Ramos A et al, 2015) sin embargo, esto no explica la mayor prescripción de antibióticos en los pacientes vacunados. En este caso puede deducirse que el médico adopta una práctica clínica más defensiva, pautando antibióticos en estos pacientes para evitar posibles complicaciones secundarias a la gripe, a pesar de no estar indicado (Liu C, 2019; Tebano G et al, 2018; Codina Escobar JC, 2017). Fuera de la temporada gripal el uso de antibióticos desciende siendo similar en los dos grupos, en consonancia con el hecho de que no presentan diferencias en los procesos respiratorios agudos padecidos. Este caso es similar al de los diabéticos, fuera de la temporada gripal disminuye el consumo por la estacionalidad gripal (Izquierdo Alonso JL y Martín Paredes C, 2018; Ewing A et al, 2017), además se evidencia un aumento del consumo de antibióticos en los pacientes con patología crónica pero

## Discusión

al calcular el riesgo de pautarse antibiótico según si padecen o no CI no se observan diferencias como ocurre en el caso de los diabéticos siendo más probable que la causa del aumento de consumo de antibióticos esté relacionado no tanto con padecer más procesos respiratorios, como con prescribírselos más fácilmente por el hecho de presentar una cardiopatía crónica (González Mendoza J et al, 2019; Ruiz Ramos J et al, 2018).

Respecto al uso de antibióticos por **ECV**, en los resultados obtenidos, se observa que hay una tendencia clara a prescribir más antibióticos en los pacientes que presentan esta patología por procesos respiratorios en cada temporada gripal que los que no la padecen, a pesar de que el número de eventos respiratorios es similar en ambos casos, lo cual puede explicarse, como ha ocurrido en los procesos crónicos anteriores evaluados, a una mayor facilidad por parte del médico a prescribir antibióticos en pacientes con una patología crónica cuando presentan un cuadro respiratorio agudo. Además, en los pacientes con ECV vacunados se objetiva un consumo antibiótico mayor que en los no vacunados durante el periodo evaluado, pero sobre todo durante las campañas vacunales de la gripe, en relación con la presencia de un mayor número de procesos respiratorios en los vacunados quizás de nuevo, debidos a los efectos secundarios de la vacuna (Fernández-Prada M et al, 2019; Alguacil Ramos A et al, 2015) o a la práctica en la consulta de una medicina más defensiva, con más uso de antibióticos en estos pacientes por temor a complicaciones de la gripe aunque no exista indicación de este tratamiento (Liu C, 2019; Tebano G et al, 2018; Codina Escobar JC, 2017). Al analizar el riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si el paciente padece o no ECV no se evidencia significación ni durante la temporada de la gripe ni fuera de ésta, tanto en el análisis crudo como en el ajustado. Ocurre lo mismo en el caso de diabéticos y cardiopatas, posiblemente por los mismos motivos siendo la causa del mayor uso de antibióticos la presencia elevada de procesos respiratorios y no la patología crónica en sí (Pérez Rubio A y Eiros JM, 2018; Ruiz Contrerasa J y Albañil Ballesteros MR, 2018; Baquero Ubeda J et al, 2010).

La media de antibióticos, según si padecen o no **ERC**, pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal es similar, siéndolo también el número de procesos respiratorios que han presentado. En este caso, la no prescripción de más antibióticos en los que tienen diagnóstico de ERC, frente a los que no lo tienen pueda explicarse porque si la ERC es avanzada hay que ajustar la dosis del antibiótico a prescribir por lo que el médico valora mucho más que la indicación del mismo sea correcta. En el caso de que se trate de una ERC leve o moderada, hecho bastante frecuente, el médico no considere a estos pacientes como verdaderos enfermos crónicos. Los pacientes con ERC

vacunados usan más antibióticos que los no vacunados debido a que tienen más procesos respiratorios durante la campaña gripal, de nuevo achacable a la presencia de los efectos secundarios respiratorios de la vacuna (Fernández-Prada M et al, 2019; Alguacil Ramos A et al, 2015). Otra posible causa, como en los casos previos es el uso en consulta de una medicina más defensiva, prescribiéndose más antibióticos en estos pacientes que tienen patologías de riesgo para evitar posibles complicaciones de procesos agudos gripales, a pesar de no estar indicado (Liu C, 2019; Tebano G et al, 2018; Codina Escobar JC, 2017). Fuera de la temporada gripal el consumo es levemente mayor también en los pacientes con ERC vacunados aunque no padecen más procesos respiratorios. Al estudiar el riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si el paciente padece o no ERC no se objetiva significación ni en la temporada gripal ni fuera de ésta tanto en el análisis crudo como en el ajustado. Esto puede ser debido a que el tamaño muestral de pacientes con insuficiencia renal crónica en esta población no sea suficiente. En la ERC no se evidencia en general diferencias en la pauta de antibióticos según si padecen o no esta patología sin embargo, la prevención de la gripe en los pacientes con esta enfermedad es muy importante porque tienen más riesgo de enfermedad severa, morbilidad y muerte (CDC, 2017<sup>9</sup>). Los resultados son similares a los casos anteriores en pacientes diabéticos, cardiopatas, etc. pudiendo relacionarse con los mismos argumentos (Pérez Rubio A y Eiros JM, 2018; Ruiz Contrerasa J y Albañil Ballesteros MR, 2018; Baquero Ubeda J et al, 2010).

Al analizar la media de antibióticos prescritos por procesos respiratorios según que los pacientes padezcan o no alguna de las **enfermedades del grupo de miscelánea**, se observa que a los pacientes que las padecen se les prescriben más, sobre todo en las últimas campañas evaluadas, estas diferencias no se explican por el número de procesos respiratorios que padecen, que son muy similares, sino porque el médico tenga más tendencia a prescribirlos en los pacientes que presentan una enfermedad crónica al igual que en los casos anteriores, y por tanto, tengan más riesgo de padecer complicaciones (González Mendoza J et al, 2019; Ruiz Ramos J et al, 2018). Además, los pacientes que tienen enfermedades del grupo de miscelánea y están vacunados, tienen una tendencia a mayor consumo de antibióticos, aunque la incidencia de procesos respiratorios no lo sea tan claramente con respecto a los que no están vacunados. En este tipo de pacientes suele practicarse una medicina más defensiva ya que la mayoría de ellos tienen enfermedades que afectan al sistema inmune, por lo que se teme que si se contagian de la gripe presenten enfermedad grave y aunque no sea la actitud más correcta, se les prescriben más antibióticos, es el caso por ejemplo de los pacientes con trasplante de órgano sólido, inmunodeprimidos por fármacos,

## Discusión

asplenia, etc. que pertenecen a este grupo de pacientes (Pertusa Martínez S, 2019; Liu C, 2019; Tebano G et al, 2018; Codina Escobar JC, 2017). Fuera de la temporada gripal el consumo es similar, aunque algo superior en los pacientes del grupo de miscelánea no vacunados, a pesar de que los vacunados presentan ligeramente más procesos respiratorios. Esto puede explicarse por los mismos motivos que durante la temporada gripal. Al analizar el riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si el paciente padece o no enfermedades del grupo de misceláneas tampoco en este caso hay diferencias tanto durante como fuera de las temporadas gripales. Esto puede deberse al igual que en la insuficiencia renal crónica porque en este trabajo no existen suficientes pacientes que pertenecen al grupo de miscelánea. En cambio en otros estudios se observa como este tipo de pacientes usa más tratamientos antibióticos (Len Abad O, 2018; DeNegre AA, 2020). Ocurre en general con estos pacientes como en todos los casos anteriores (Pérez Rubio A y Eiros JM, 2018; Ruiz Contrerasa J y Albañil Ballesteros MR, 2018; Baquero Ubeda J et al, 2010). También hay que prestar especial atención a este grupo con patologías crónicas, ya que tienen mayor riesgo de comorbilidad y mortalidad en relación con la gripe que los pacientes sanos por tanto, es imprescindible la prevención mediante la inmunoterapia (CDC, 2017<sup>9</sup>).

La media del uso de antibióticos por procesos respiratorios por paciente, según si pertenecen o no al **grupo de riesgo alto**, durante la campaña es mayor en los pacientes de riesgo alto, en consonancia con el hecho de que presentan más procesos respiratorios y además también, como en los casos anteriores, a la tendencia del médico a prescribir más antibióticos en los pacientes crónicos por miedo a que hagan complicaciones por un proceso agudo (González Mendoza J et al, 2019; Ruiz Ramos J et al, 2018). Al diferenciar dentro del grupo de riesgo alto, entre vacunados y no vacunados, se observa una tendencia a que son mayores en los vacunados, tanto la media de antibióticos pautados como de los procesos respiratorios presentados, pudiendo correlacionarse, al igual que los casos previos, con los efectos secundarios de la vacuna de la gripe (Fernández-Prada M et al, 2019; Alguacil Ramos A et al, 2015). Fuera de cada temporada gripal, los pacientes de riesgo alto presentan también más procesos respiratorios al igual que ocurre con los pacientes de este grupo vacunados, aunque las diferencias con respecto a los no vacunados no son tan evidentes. En general existe un mayor uso de antibióticos en el grupo de pacientes con patología crónica, este perfil de pacientes frecuente más la consulta y puede resultar más demandante, como en los casos anteriores es importante la prevención de la gripe en este grupo porque tienen mayor morbilidad y mortalidad en relación con la gripe (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2019; Baquero Ubeda J et al, 2010).

### **5.3.1 Gasto en ingresos hospitalarios**

Debido a las complicaciones de la gripe algunos pacientes precisan ingresos hospitalarios. En este estudio se han registrado muy pocos ingresos, por lo que los datos obtenidos son insuficientes para hacer una valoración de los mismos. El principal motivo de la dificultad de investigar los casos en los que el ingreso es secundario a gripe reside en que la mayoría de ellos suelen diagnosticarse como neumonías o descompensaciones de patologías crónicas obteniéndose unas estimaciones de los ingresos bajas (Oliva J et al, 2017). El gasto sanitario generado por cada ingreso, se sabe por estudios publicados, que es elevado, ya que además de la estancia hospitalaria hay que incluir el gasto de pruebas complementarias y el tratamiento (Pérez-Rubio A et al, 2019).

## **5.4 Influencia del estado vacunal del médico sobre la cobertura vacunal de su cupo asignado**

El personal sanitario tiene las mismas probabilidades que el resto de la población de adquirir la gripe y padecen una exposición mayor debida al entorno laboral por tratar a pacientes infectados por el virus. Además el personal sanitario puede actuar como vector para la transmisión de la gripe en los pacientes aumentando así su incidencia. Otro factor importante es la influencia positiva del médico en la cobertura vacunal de sus pacientes ya que la propia opinión y actitud del personal sanitario pueden influir en el aumento de las coberturas vacunales de la población general. Por estos motivos es realmente importante la vacunación de este grupo de riesgo (Queipo Herías Y et al, 2019; Navalón-Ramon E et al, 2016; Tuells J y Caballero P et al, 2012).

En este estudio que los médicos de las consultas 1, 2 y 3 se vacunaban anualmente mientras que el médico de la consulta 4 rechazaba administrarse la vacuna. Así, la vacunación del médico se ha analizado como un factor determinante en la decisión del paciente sobre vacunarse o no evidenciándose que durante el periodo 2010-2012 no se observa que la vacunación del médico responsable de cada cupo influya en la cobertura de la vacunación antigripal de los pacientes, ya que no hay diferencias entre los cupos. Además, las diferencias que aparecen entre el cupo 1 y el resto a partir de 2013 y también del cupo 2 a partir de 2014 se deben a la implantación de la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” y no al hecho de que el médico se vacune o no. Por tanto, no se han encontrado diferencias a lo largo de todo el

periodo evaluado entre la consulta 3 (el médico se vacuna habitualmente) y la consulta 4 (el médico no se vacuna nunca) a pesar de que en otros estudios sí que se ha evidenciado la vacunación del médico como un factor positivo en las coberturas de los pacientes (Muñoz Miralles R et al, 2019; Torner N et al, 2016).

## **5.5 Influencia sobre la cobertura vacunal de la insistencia del médico**

En la consulta 2 el médico advertía, a partir de la campaña vacunal de 2013, a todos los pacientes mayores de 64 años que acudían a la misma por cualquier motivo de la conveniencia de la vacunación y los remitía a enfermería para que se programase la administración de la vacuna. Así, se observa que esta estrategia no ha producido un incremento de la cobertura vacunal de la consulta 2 a partir de 2013, ya que el que se ha producido no es achacable a la misma, sino al hecho de que a partir de ese año se había empezado a vacunar por parte del CS también en los centros de mayores, ya que este mismo aumento se registró en las consultas 3 y 4 que no habían introducido ningún tipo de acción nueva para mejorar la cobertura vacunal de sus cupos. Esto podría explicarse debido a que hay estudios que confirman el papel del médico como principal promotor de la vacunación (Pérez-Rubio A et al, 2019; Queipo Herías Y et al, 2019).

## **5.6 Influencia sobre la cobertura vacunal de la estrategia del equipo de enfermería de acudir a los centros mayores**

En las consultas 2, 3 y 4 se aprecia un incremento global en torno al 5% de la cobertura vacunal en la temporada 2013 con respecto a la de los años anteriores. Esta mejora se puede atribuir a la estrategia del equipo de enfermería de acudir a los centros de mayores de la zona para vacunar allí a todos los pacientes mayores de 64 años, usuarios de dichos centros, que estuvieran de acuerdo, confirmándose, como en otros estudios, que las estrategias activas son las que mejores resultados producen (Acosta G et al, 2019; CDC, 2016; Robert Camargo A et al, 2014). Por tanto, del incremento vacunal producido en la consulta 1 a partir de 2013, al igual que en las otras 3 consultas, un 5% debe atribuirse a dicha estrategia del personal de enfermería.

## 5.7 Asistencia por cualquier motivo a la consulta

Se ha estudiado la asistencia a las consultas de Atención Primaria, de las personas mayores de 64 años durante los periodos de las campañas vacunales, sin importar el motivo de acudir a éstas, porque si las cifras de asistencia son altas, con la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” no se necesitarán otras medidas de captación de estos pacientes para administrarles la vacuna (Campo Giménez M et al, 2019; Martín Ivorra R et al, 2015) ya que ellos mismos acuden al CS y se puede aprovechar ese momento para vacunarlos. Así, los resultados obtenidos son elevados, superiores al 90% todas las temporadas, por lo que si se implementara esta estrategia de forma sistemática en todas o al menos en la mayoría de las consultas de los centros de salud, la cobertura vacunal que se podría alcanzar, incluso teniendo en cuenta los rechazos, estaría muy por encima de las coberturas vacunales actuales tanto a nivel nacional (54% en la temporada 2018) como en nuestra comunidad (52%) (MSSSI, 2019), superando la recomendada por la OMS (OMS, 2019). Además, la **media del número de consultas** por paciente, por cualquier motivo, al médico o a enfermería de Atención Primaria en la temporada de la campaña de la gripe, diferenciándose entre los pacientes que se han vacunado de la gripe y los que no, es superior en los pacientes vacunados durante todas las temporadas. Esto puede ser debido a que los pacientes vacunados tendrán más enfermedades crónicas y factores de riesgo por tanto, precisarán de citas para controles tanto con su médico como su enfermero. Esta tendencia de elevada frecuentación a consultas de Atención Primaria ya se ha corroborado a nivel nacional en numerosos estudios siendo por tanto, una estrategia extrapolable a todo el territorio (Campo Giménez M et al, 2019).

Tras analizar la **asistencia por cupos**, en este estudio se evidencian resultados similares, es decir, en todos los cupos la mayoría de los pacientes más mayores han acudido al menos una vez a la consulta de su médico durante la campaña vacunal, dato equiparable al que se ha objetivado en otros estudios (Cano Pérez M et al, 2016). Además el porcentaje de pacientes que acude a cada médico es similar en las consultas 1, 2 y 3, al igual que la media de consultas por cupo. Sin embargo, la consulta 4 tiene mayor frecuentación tanto en proporción de pacientes como en la media del número de consultas, a pesar de que las características poblacionales del cupo son similares a las otras, objetivándose como en otros estudios la influencia del médico (Parejo Maestre N et al, 2016).

En la **asistencia a consulta según sexo**, al igual que en las investigaciones realizadas sobre asistencia a consultas de Atención Primaria (Cano Pérez M et al, 2016; García Pérez M



et al, 2007), en este estudio no se observan diferencias entre la proporción de asistencia de hombres y mujeres. Lo mismo se observa cuando se analiza este dato por cupos. Por tanto, parece ser que no es necesario realizar una estrategia específica para mejorar las coberturas vacunales enfocada al sexo del paciente.

En la **asistencia a consulta por grupos de edad**, como se ha evidenciado en otros estudios (Campo Giménez M et al, 2019; Cano Pérez M et al, 2016), en éste la asistencia a partir de los 65 años es parecida. En nuestro estudio se observa que los pacientes mayores de 75 años tienen tendencia a acudir a su médico en un porcentaje superior a los de 65-75 años. Por lo tanto, en este grupo de edad superior puede ser aún más eficaz la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno”.

## 5.8 Tiempo medio por paciente en consulta

El médico de la consulta 1 utilizaba para implementar la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” (informar, vacunar y registrar) cerca de 3 minutos por paciente vacunado. Teniendo en cuenta que el tiempo programado por paciente en una consulta de Atención Primaria es alrededor de 6 minutos (Urquiza RO, 2017; Seguí Diaz M et al, 2004), se puede considerar una estrategia asequible para implantar en Atención Primaria, pero no todos los pacientes que acuden a la consulta pertenecen a este grupo de riesgo, a los pacientes que se vacunan habitualmente no es preciso insistirles, por lo que la principal dedicación debe estar orientada a aquellos que no se han vacunado nunca, sobre todo si además de la edad padecen una patología crónica. Además, el número de pacientes vacunados por el propio médico en esta consulta ha oscilado entre 67 y 76 pacientes por temporada, lo que supone haber invertido en dicha actividad entre 201 y 228 minutos según la temporada que se considere. Teniendo en cuenta que el periodo principal de vacunación se produce en los tres primeros meses de la campaña, lo que supone un número medio de 60 días de consulta, dedicando el médico unos 4 minutos de media al día para implementar esta actividad sería suficiente para alcanzar las coberturas vacunales recomendadas por la OMS (OMS, 2018<sup>b</sup>). Disponer de este tiempo diario es claramente posible.

## 5.9 Pacientes vacunados en la propia consulta médica

En la consulta 1 se implementó la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” desde la temporada de 2013, siendo la única consulta del centro en la que el médico integraba esta actividad con el resto de su trabajo cotidiano. En la primera temporada de la estrategia el médico vacunó en la consulta a la cuarta parte de los pacientes mayores de 64 años de su cupo, porcentaje que se incrementó al año siguiente. Al estudiar la edad media de los pacientes vacunados en la consulta, tanto hombres como mujeres, supera los 75 años, coincidiendo con el grupo más frecuentador. Sin embargo, no se pudieron recoger datos de los pacientes vacunados en 2015 debido a que ese año el médico del cupo 1 realizó la tarea asistencial junto a un residente dificultándose el registro de datos. Así, el porcentaje de los pacientes mayores de 64 años que fueron vacunados de la gripe, pero no habían acudido a la consulta 1 durante todo el periodo de la campaña vacunal, fue bajo. Sin embargo, el porcentaje de los pacientes no vacunados que no acudieron a la consulta en ese periodo fue claramente superior sobre todo en la campaña de 2013, reduciéndose a la mitad al año siguiente. Por tanto, se deduce que la cantidad de pacientes captados con la estrategia para ser vacunados en esta consulta es alta, siendo una medida económica, factible, efectiva y eficaz para aplicarse en todas las consultas de Atención Primaria.

La Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública intenta cada año mejorar la cobertura vacunal mediante diferentes estrategias como los mensajes informativos mediante carteles, el envío de sms a la población que tiene indicación de vacunarse, información en la web de Conselleria, mensajes informativos en la receta de los pacientes, charlas al personal sanitario etc. (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016<sup>a</sup>). Pero, a pesar de las distintas estrategias puestas en marcha por la Administración a lo largo de los años, las coberturas vacunales alcanzadas son claramente insuficientes. En la última temporada 2018-2019 se alcanzó una cobertura en la Comunitat Valenciana del 52% en las personas mayores de 64 años y a nivel nacional del 54% (MSSI, 2019), cifras muy distantes de la cobertura recomendada por la OMS para este grupo de riesgo. Sin embargo, con la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” se consiguen mejores resultados evidenciándose la importancia de las estrategias activas frente a las informativas (Hernández García I et al, 2019; Robert Camargo A et al, 2014; CDC, 2016).

Por otro lado, hay que tener en cuenta que no se ha registrado ninguna incidencia de gripe tras la vacunación, este resultado puede estar enmascarado por el deficiente registro del

diagnóstico de gripe en las 4 consultas ya que la vacuna de la gripe no cubre frente a todas las cepas de virus y pueden existir infecciones a pesar de la vacunación (AEP y AEV, 2018).

## 5.10 Rechazos de vacunación

No existía registro en SIA-Gaia de los pacientes que rechazaban la vacuna de la gripe en el periodo de 2010-2015 ni de los motivos que referían, pero en la consulta 1 desde el inicio de la estrategia se contabilizaron los pacientes que a pesar de todo rechazaron la vacunación, aunque no se recogieron los motivos del rechazo, en la mayoría de estudios los pacientes argumentaban que nunca enferman de gripe o temen los efectos secundarios de la vacuna (Muñoz Miralles R et al, 2019; Meijome Blanco S et al, 2018). En 2013 rechazaron la vacuna un 9,8% del total de pacientes descendiendo en 2014 hasta un 6,4%, estas cifras son superiores a las notificadas en la Comunidad Valenciana (1,9%) pero esto es debido a que no se realiza un registro sistemático exhaustivo de los rechazos de vacuna en el sistema sanitario, por lo tanto si no se oferta la vacunación a todos los pacientes en los que está indicada, difícilmente se puede conocer el porcentaje real de rechazos a la misma (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016<sup>b</sup>). Europa es el continente con mayor rechazo de vacunas, y dentro de éste Francia tiene las mayores tasas de desconfianza con un 40% aproximadamente de rechazos, seguido por Bosnia y Herzegovina, Rusia, Ucrania y Grecia. En cambio, Bangladesh, Indonesia, Tailandia e India no dudan de la seguridad de las vacunas (Larson HJ et al, 2016).

En este estudio, a pesar de estas cifras de rechazo las coberturas alcanzadas en la consulta 1 desde la temporada en que se implementa la intervención son óptimas respecto a las recomendadas por la OMS y superiores a la media nacional y autonómica (OMS, Notas descriptivas de Enfermedades infecciosas: Gripe Estacional, 2018; Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016<sup>b</sup>).

## **5.11 Limitaciones**

Al tratarse de un estudio que se ha realizado en un solo CS, las conclusiones solo son válidas para dicho centro, no pudiéndose extrapolar a otros centros con características socioeconómicas distintas.

Otra de las limitaciones de este estudio es el infradiagnóstico de gripe registrado en la historia clínica en las consultas del CS, afectando al análisis de la incidencia de la enfermedad tanto en vacunados como no vacunados y subestimando el impacto de la enfermedad. Para sortear esta limitación se han estudiado las enfermedades respiratorias agudas y se ha buscado en la historia clínica de cada paciente datos compatibles con un episodio gripal.

Además, a pesar de que el tamaño de la muestra es grande el número de ingresos hospitalarios registrados es pequeño así como la incidencia de algunas patologías limitando el análisis de estos subgrupos.

Otra limitación a tener en cuenta es que en la consulta 1 el médico durante 12 meses tutorizó a un residente de Medicina Familiar en la temporada de 2015 que valoraba pacientes pero no usaba la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” afectando a la cobertura vacunal de esta consulta de forma negativa.

Dadas las características del estudio, los datos referentes a la variable procesos respiratorios agudos padecidos por los pacientes y su consumo de antibióticos, aunque establecen una relación entre la vacunación y dichos procesos, ésta no puede establecerse como relación causa-efecto.

El rechazo de la vacuna de la gripe no se ha registrado con detalle por lo que no se ha podido analizar los motivos de éste ni por tanto, plantear soluciones.

## **5.12 Recomendaciones para la práctica clínica y futuros estudios**

El objetivo principal de la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” es mejorar la cobertura vacunal de la gripe en la población de mayores de 64 años. Los datos encontrados en este estudio objetivan que con dicha estrategia se consiguen alcanzar e incluso superar los niveles de vacunación recomendados por la OMS del 75% (OMS, 2019) y al tratarse de

## Discusión

una estrategia fácil y sencilla es posible implementarla en cualquier consulta de Atención Primaria.

Podrían realizarse otros estudios con mayor detalle del rechazo de la vacuna para poder estudiar otros métodos de aumentar la vacunación enfocado a los argumentos principales de los pacientes que rechazan la vacuna.

Sería interesante diseñar y evaluar estrategias para mejorar las coberturas en el personal sanitario que son el otro grupo de riesgo principal que no cumple con las cifras de vacunación recomendadas por la OMS (40%). En este grupo de riesgo es importante la prevención de la gripe ya que además de disminuir su incidencia, al mismo tiempo, lógicamente, disminuyen las consecuentes incapacidades temporales por este proceso, además se consigue también detener el contagio a sus pacientes, siendo la mayoría de éstos ancianos o que padecen enfermedades crónicas.

Otro estudio podría dirigirse a evaluar la influencia de los efectos secundarios respiratorios de la vacuna en el número de consultas por ellos y su consumo de antibióticos.



## 6. CONCLUSIONES

1. La evolución de la cobertura vacunal antigripal de las personas mayores de 64 años al inicio del estudio era del 50% aproximadamente, con la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno, aún al implementarla de forma parcial, ha mejorado considerablemente alcanzando e incluso superando las cifras recomendadas por la OMS frente a las consultas que no adoptaron ninguna estrategia que mantuvieron su cobertura vacunal estable.
2. En este estudio los pacientes que consumen más fármacos crónicos no tienen mejores coberturas vacunales.
3. Las coberturas vacunales de las dos consultas que no utilizaban ninguna estrategia no han sufrido modificaciones en relación con la presentación en una sesión de equipo del centro de salud de los resultados preliminares parciales de las coberturas vacunales alcanzadas con cada una de las dos estrategias.
4. No se ha observado influencia en la cobertura vacunal según si el médico se vacunaba habitualmente de la gripe o no.
5. La insistencia sistemática del médico sobre la importancia de la vacunación a sus pacientes no influye sobre la cobertura vacunal.
6. La estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” realizada en la consulta 2 a partir de la temporada de 2014 aunque de forma menos activa ha influido positivamente en la cobertura vacunal.
7. La estrategia del equipo de enfermería de acudir a los centros de mayores para vacunar es una técnica efectiva y asequible en la agenda del personal sanitario.
8. Los pacientes con patologías crónicas tienen mejores coberturas que los sanos y en las consultas 1 y 2, gracias a la estrategia “Aquí te pillo aquí te vacuno” han mejorado más que el resto. El sexo y la edad no han influido en la aplicación de la estrategia.
9. El porcentaje de pacientes mayores de 64 años que acuden a su médico por cualquier motivo durante la campaña de la gripe es del 90% aproximadamente.
10. Los pacientes vacunados presentan más procesos respiratorios agudos durante la campaña de la gripe que los no vacunados, consumiendo así más antibióticos.
11. Los pacientes con patologías crónicas vacunados, salvo alguna excepción, presentan más procesos respiratorios agudos durante la campaña vacunal que los no vacunados.

Aquellos que presentan EPOC, DM o forman parte del grupo de riesgo alto padecen más infecciones respiratorias agudas durante la temporada gripal.

12. Existe una discrepancia en la utilización de antibióticos por procesos respiratorios entre los distintos cupos con un excesivo uso que aumenta el gasto sanitario.
13. Las declaraciones informáticas epidemiológicas realizadas en las consultas por incidencia de la gripe son deficientes.
14. El registro de los motivos de rechazos vacunales en nuestro estudio es deficiente, pero la estrategia “Aquí te pillo aquí te vacuno” ha disminuido el número de rechazos a la vacuna antigripal.
15. El tiempo medio por paciente que precisa la estrategia “Aquí te pillo, aquí te vacuno” es de unos 3 minutos, siendo totalmente factible implementarla en la consulta de Atención Primaria. Si desde el inicio de la campaña vacunal el médico dedicara 4 minutos al día a desarrollar la estrategia en su consulta, se podría alcanzar una cobertura superior a la recomendada por la OMS.
16. La vacunación en la propia consulta médica de Atención Primaria es una estrategia económica, factible, efectiva y eficaz.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

Acosta G, Nahir Barrios R, Braguinsky N. (2019). Análisis de las Campañas de Vacunación Antigripal destinadas al personal de salud del HIBA. Período 2016-2018. *Revista Hospital Italiano Buenos Aires*, 2(39):43-50.

AEMPS. (2017). Ficha técnica vacuna antigripal Vaxigrip. Recuperado a partir de: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61108/FT\\_61108.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61108/FT_61108.pdf).

AEMPS. (2018)<sup>a</sup>. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) 2019-2021. Recuperado a partir de: <http://www.resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/plan-nacional-frente-la-resistencia-los-antibioticos-pran-2019-2021>.

AEMPS. (2018)<sup>b</sup>. Vacunas autorizadas en España, combinadas víricas. Recuperado a partir de: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/comb\\_Viricas.htm](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/comb_Viricas.htm).

AEP (Agencia Española de Pediatría). (2016). Comité Asesor de Vacunas. Vacuna GRIPE. Recuperado a partir de: <http://vacunasaep.org/familias/vacunas-una-a-una/vacuna-gripe>.

AEP. (2018). Manual de vacunas en línea de la AEP. Recuperado a partir de: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-1>.

AEP y AEV. (2018). Documento de actualización y reflexión sobre la vacunación antigripal en España. Recuperado a partir de: <https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/gripe-documento-aev-aep-semergen-semg-semphis-segg.pdf>.

AEV. (2006). Clasificación de las Vacunas. Recuperado a partir de: <http://www.vacunas.org/clasificacion-de-las-vacunas>.

AEV. (2015). Vaccine hesitancy: A growing challenge for immunization programmes. Recuperado a partir de: <https://www.fiercepharma.com/vaccines/vaccine-hesitancy-a-growing-challenge-for-immunization-programmes>.

Aguilar Parra J, López Liria R, Padilla Góngora D, Rocamora Pérez P, Morales Montoya A. (2018). Hiperfrecuentación médica en mayores y salud. *Revista INFAD de Psicología. International Journal of Developmental and Educational Psychology*, 4(1):249-256.

Alguacil Ramos A. (2014). La farmacovigilancia de vacunas en la Comunidad Valenciana y su impacto en los programas de vacunación. Años 2005-2011. Tesis de la Universitat de València.

Alguacil Ramos A, Garrigues T, Muelas Tirado J, Portero Alonso A, Pérez Panades J, Fons Martínez J. (2015). Seguridad de las vacunas antigripales en grupos de riesgo: análisis de las sospechas de reacciones adversas notificadas en Comunidad Valenciana entre 2005 y 2011. *Revista Española de Quimioterapia*, 28(4):193-199.

Ali T, Scott N, Kallas W, Halliwell ME, Savino C, Rosenberg E. (2004). Detection of influenza antigen with rapid antibody-based tests after intranasal influenza vaccination (FluMist). *Clinical Infectious Diseases*, 38(5):760-2.

Anderson LJ, Shekelle P, Keeler E, Uscher-Pines L, Shanman R, Morton S, et al. (2018) The Cost of Interventions to Increase Influenza Vaccination: A Systematic Review. *American Journal of Preventive Medicine*, 54(2):299-315.

Anderson RM, May RM. (1990). Immunisation and herd immunity. *The Lancet*, 335(8690):641-5.

APILAM. (2017). Fuensanta: primer Centro de Salud IHAN-España de la OMS/UNICEF. Recuperado a partir de: <https://apilam.org/lactancia/fuensanta-primer-centro-de-salud-ihan-espana-de-la-omsunicef>.

Arévalo R. (1969). Historia de la medicina. Edicions Universitat Barcelona.

Astray Mochales J. (2017). Coberturas de vacunación antigripal. Análisis de registros informáticos individualizados y encuestas poblacionales. Tesis de la Universidad Rey Juan Carlos de Madrid.

Badia Llach X, Roset Gamisans M, Tudel F, M J, Álvarez Sanz C, Rubio Terrés C. (2006). Estudio de costes de la gripe. *Atención Primaria*, 38(5):260-7.

Balaguer Martínez J, Castillo Aguas G, Gallego Iborra A. (2018). Prescripción de antibióticos y realización de pruebas complementarias en función de la frecuentación y de la fidelización en Atención Primaria. *Anales de Pediatría*, 89(4):197-204.

Baldellou Vázquez A. (2003). Síndrome de Reye. Cuarenta años después. *Anales de Pediatría*, 59:319-22.

Balish A, Garten R, Klimov A, Villanueva J. (2013). Analytical detection of influenza A(H3N2)v and other A variant viruses from the USA by rapid influenza diagnostic tests. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 7(4):491-6.

Baquero Ubeda J, Barberán López J, Martínez Hernández D. (2010). Estudio crítico del perfil del consumidor español adulto de antibióticos, en base a las Encuestas Nacionales de Salud de 1993, 1995, 1997, 2001 y 2003. *Revista Española de Quimioterapia*, 23(3):126-134.

## Bibliografía

Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, Rahman B, Newall AT, Macintyre CR. (2015). Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart*, 101:1738-1747.

Bärnighausen T, Bloom DE, Cafiero-Fonseca ET, O'Brien JC. (2014). Valuing vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(34):12313-9.

Barrett S. (2004). Eradication versus control: the economics of global infectious disease policies. *Bulletin of the World Health Organization*, 82(9):683-8.

Barrio Cortes J, Cura González I, Martínez Martín M, López Rodríguez C, Jaime Sisó MA, Suárez Fernández C. (2019). Grupos de morbilidad ajustados: características y comorbilidades de los pacientes crónicos según nivel de riesgo en Atención Primaria. *Revista Atención Primaria*, 52(2):86-95.

Bekkat Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, Dos Santos G, Stefanidis D, Devaster JM, et al. (2017). Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. *BMC Pulmonary Medicine*, 17(1):79.

Bert F, Thomas R, Lo Moro G, Scarmozzino A, Silvestre C, Zotti CM, et al. (2019). A new strategy to promote flu vaccination among health care workers: Molinette Hospital's experience. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 2019:1-7.

Blanch Sancho JJ, Martínez Alfaro E, Mateos Rodríguez F, Gómez Merino E, Solera Santos J. (2017). Vacunaciones en el adulto. *Medicina Integral*, 39(1):3.

Boada Valmaseda A. (2017). Atención al paciente con diabetes y neumonía en Atención Primaria. *Diabetes Práctica*, 8(1):1-48.

Bøgelund Hansen M, Arpi M, Hedin K, Melander E, Boetius Hertz F, Bonde Thorsted A, et al. (2020). Antibiotic-prescribing and antibiotic-resistance patterns among elderly citizens residing in two Nordic regions. *Journal Infectious Diseases*, 152(4):257-265.

Bouza E, Agustí A, Almagro P, Alonso T, Ancochea Barbé F, Corbella J, et al. (2019). La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en España y las distintas caras de su impacto social: un documento multidisciplinar de opinión. *Revista Española de Bioética*, 52:80-120.

Bowman BT, Rosner MH. (2018). Influenza and the patient with end-stage renal disease. *Journal of Nephrology*, 31(2):225-230.

Brisson M, Edmunds WJ. (2003). Economic Evaluation of Vaccination Programs: The Impact of Herd-Immunity. *Medical Decision Making*, 23(1):76-82.

Caballero L, Von der Heyde W, Varoli R, Suarez S, Bjerrum L, Córdoba G. (2018). Uso de antibióticos en pacientes con sospecha de infección respiratoria aguda en Atención Primaria en Argentina. *Revista Mexicana de Medicina Familiar*, 5:142-50.

Campo Giménez M, Fernández Bosch A, Azorín Ras M, Ossa Moreno M, Auñón Valero B, Párraga Martínez I. 2019. Frecuentación y calidad de vida de usuarios de consultas de Medicina de Familia. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 12(2):50-60.

Cano Pérez M, Castell Alcalá M, Queipo Matas R, Martín Martín S, Mateo Pascual C, Otero Puime A. 2016. Utilización de servicios de atención primaria, atención especializada y consumo de medicamentos por la población de 65 años y más en la Comunidad de Madrid. *Revista Española de Salud Pública*, 90:e1-e11.

Carrillo de Santa Pau E, Paniagua Carral B, Salinero Fort MÁ, Abánades Herranz JC. (2009). Factores asociados a la vacunación de la gripe en individuos mayores de 60 años atendidos en Atención Primaria. *Revista Clínica Española*, 209(4):180-4.

Castilla J, Martínez-Baz I, Navascués A, Fernandez-Alonso M, Reina G, Guevara M, et al. (2014). Vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza in Navarre, Spain: 2013/14 mid-season analysis. *Euro Surveillance*, 19(6).

Castrucci MR. (2018). Factors affecting immune responses to the influenza vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 14(3):637-646.

CDC. (2008). Community Preventive Services Task Force. Interventions to promote seasonal influenza vaccinations among healthcare workers. Recuperado a partir de: <http://www.thecommunityguide.org/worksite/flu-hcw.html>.

CDC. (2015). Prevenir la influenza: los hábitos saludables pueden ayudar a combatir los gérmenes. Recuperado a partir de: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/protect/habits.htm>.

CDC. (2016). Barriers and Strategies to Improving Influenza Vaccination among Health Care Personnel. Recuperado a partir de: <https://www.cdc.gov/flu/toolkit/long-term-care/strategies.htm>.

CDC. (2017)<sup>a</sup>. Cálculo de muertes asociadas a la influenza estacional en los Estados Unidos. Recuperado a partir de: [https://espanol.cdc.gov/enes/flu/about/disease/us\\_flu-related\\_deaths.htm](https://espanol.cdc.gov/enes/flu/about/disease/us_flu-related_deaths.htm).

CDC. (2017)<sup>b</sup>. Eficacia de la vacuna. Recuperado a partir de: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/about/qa/vaccineeffect.htm>.

CDC. (2017)<sup>c</sup>. Selección de los virus para la vacuna contra la influenza estacional. Recuperado a partir de: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/about/season/vaccine-selection.htm>.

## Bibliografía

CDC. (2017)<sup>d</sup>. Tipos de virus de influenza. Recuperado a partir de: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/about/viruses/types.htm>.

CDC. (2017)<sup>e</sup>. Vacuna tetravalente contra la influenza. Recuperado a partir de: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/protect/vaccine/quadrivalent.htm>.

CDC. (2017)<sup>f</sup>. Vacunación contra la influenza: Un resumen para médicos. Recuperado a partir de: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/professionals/vaccination/vax-summary.htm>.

CDC. (2017)<sup>g</sup>. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Recuperado a partir de: <https://www.cdc.gov/mmwr/volu-mes/66/rr/pdfs/rr6602.pdf>.

CDC. (2018). Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States. Recuperado a partir de: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Seasonal-influenza-antiviral-use-EU-EEA-Member-States-December-2018\\_0.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Seasonal-influenza-antiviral-use-EU-EEA-Member-States-December-2018_0.pdf).

Cerda J, Valdivia G. (2007). John Snow. La epidemia de cólera y el nacimiento de la epidemiología moderna. *Revista Chilena de Infectología*, 24(4):331-4.

Chapman S. (2014). Beware of Poor Coding Habits. *For the record*, 26(1):20.

Cid F. (1978). Breve historia de las ciencias médicas. Barcelona: Espaxs.

Cisneros J, Pérez-Moreno M, Gil-Navarro M. (2014). Política de antibióticos. Comisión de Infecciones y uso de antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 32(8):533-536.

Ciszewski A. (2018). Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patient with cardiovascular diseases. *Vaccine*, 36(2):202-206.

Codina Escobar JC. (2017). Antibióticos, algo más que armas defensivas y de ataque. *Encuentros en la Biología*, 162(10):206-208.

Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. (2016)<sup>a</sup>. Estrategias de vacunación frente a la gripe. Recuperado a partir de: <http://cuidatecv.es/pubs/vacunacion-gripe>.

Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. (2016)<sup>b</sup>. Informe de Salud nº 150. Prevención y vigilancia de la gripe en la Comunitat Valenciana. Temporada 2016-2017. Recuperado a partir de: <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/IS-150.pdf>.

Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. (2016)<sup>c</sup>. Campaña vacuna gripe 2016. Recuperado a partir de: <http://www.san.gva.es/web/comunicacion/campanya-grip-2016>.

Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. (2019). Prevención y vigilancia de la gripe en la Comunitat Valenciana. Recuperado a partir de: <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/IS152.pdf>.

Consortio Hospital General Universitario de Valencia. Blog de comunicación Valencia Hospital General (2011). El Centro de Salud de Fuensanta galardonado en la V Edición de los premios «Salud y Sociedad 2010». Recuperado a partir de: <http://blog.general-valencia.san.gva.es/2011/03/04/el-centro-de-salud-de-fuensanta-galardonado-en-la-v-edicion-de-los-premios-salud-y-sociedad-2010>.

CS Fuensanta. (2017). Información general CS Fuensanta. Recuperado a partir de: <http://csfuensanta.es/index.php/informacion-general/quienes-somos>.

Cué Brugueras M. (2000). Erradicación de la poliomielitis. *Revista Cubana de Farmacia*, 34(3):221-4.

Davies JE, Behroozian S. (2020). An ancient solution to a modern problem. *Molecular Microbiology*, 113(3):546-549.

De re medica: Libri octo. (1566). Joyas de la Biblioteca de la Real Academia Nacional de Medicina. Vol. II. Recuperado a partir de: <https://www.bancodeimagenesmedicina.com/index.php/banco-de-imagenes/2018-03-19-14-55-23/publicaciones/publicaciones/de-re-medica-libri-octo-916>

Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, Price D. (2012) Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2):CD004407.

DeNegre AA, Myers K, Fefferman NH. (2020). Impact of strain competition on bacterial resistance in immunocompromised populations. *Antibiotics (Basel)*, 9(3):e114.

Díaz Novás J, Machado G, Rosa B. (2005). Avicena: una luz en la larga noche medieval. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 21(3).

Díaz Olaizola C, Álvaro Rubio C, Gálvez Suarez A, Campos Vall M. (2016). Guillain-Barré por vacuna antigripal. *SEMERGEN - Medicina de Familia*, 42(2):133-4.

Dushoff J, Plotkin JB, Levin SA, Earn DJD. (2004). Dynamical resonance can account for seasonality of influenza epidemics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(48):16915-6.

Echeverría V. (2010). Girolamo Fracastoro and the invention of syphilis. *História Ciência Saúde-Manguinhos*, 17(4):877-84.

Ehreth J. (2003). The global value of vaccination. *Vaccine*, 21(7-8):596-600.

## Bibliografía

Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, Tenorio A, Casas I, Pozo F, Ruiz G, et al. (2009). Diagnóstico microbiológico de las infecciones virales respiratorias. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(3):168-77.

Ellis JS, Zambon MC. (2002). Molecular diagnosis of influenza. *Reviews in Medical Virology*, 12(6):375-89.

Ellis RW. (1999). New technologies for making vaccines. *Vaccine*, 17(13-14):1596-604.

Erbelding EJ, Post DJ, Stemmy EJ, Roberts PC, Augustine AD, Ferguson S, et al. (2018). A Universal Influenza Vaccine: The Strategic Plan for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *The Journal of Infectious Diseases*, 218(1):347-354.

Escosa García L, Domínguez Cajal MM, de Arriba Muñoz A, García Íñiguez JP, Biosca Pàmies M, García Sánchez N. (2009). ¿Existen desigualdades en la vacunación antigripal en el niño inmigrante con enfermedades crónicas? *Revista Pediatría de Atención Primaria*, 11:19.

Esposito S, Principi N. (2018). Influenza vaccination and prevention of antimicrobial resistance. *Expert Review of Vaccines* 17(10):881-888.

Estabragh ZR, Mamas MA. (2013). The cardiovascular manifestations of influenza: a systematic review. *International Journal of Cardiology*, 167(6):2397-403.

Ewing A, Lee EC, Viboud C, Bansal S. (2017). Contact, Travel, and Transmission: The Impact of Winter Holidays on Influenza Dynamics in the United States. *The Journal of Infectious Diseases*, 215(5):732-9.

Fell DB, Platt RW, Lanes A, Wilson K, Kaufman JS, Basso O, et al. (2015). Fetal death and preterm birth associated with maternal influenza vaccination: systematic review. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 122(1):17-26.

Fernández-Prada M, Viejo-González A, Martínez-Torrón A, Martínez-Ortega C, Ruiz-Salazar J, Huerta-González I. (2019). Reacciones adversas asociadas a la vacunación en pacientes inmunodeprimidos y en situaciones especiales de una Unidad de Vacunas hospitalaria. *Revista Española Quimioterapia*, 32(5):432-439.

Fica CA. (2001). Influenza: Una revisión de su quimioprofilaxis y terapéutica anti viral. *Revista Chilena de Infectología*, 18(2):127-31.

Fox JP, Elveback L, Scott W, Gatewood L, Ackerman E. (1971). Herd immunity: basic concept and relevance to public health immunization practices. *American Journal of Epidemiology*, 94(3):179-89.

Fundación de ciencias del medicamento y productos sanitarios. (2018). La calidad en los procesos de vacunación frente a la gripe estacional. Innovación e impacto en el SNS.

Recuperado a partir de:

[https://www.fundacionfundamed.org/doc/THINK\\_TANK\\_Vacunacion\\_Gripe.pdf](https://www.fundacionfundamed.org/doc/THINK_TANK_Vacunacion_Gripe.pdf).

Galeotti F, Massari M, D'Alessandro R, Beghi E, Chiò A, Logroscino G, et al. (2013). Risk of Guillain-Barré syndrome after 2010-2011 influenza vaccination. *European Journal of Epidemiology*, 28(5):433-44.

García A, Lejarazu RO de, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Larragueta RM. (2016). Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12(9):2269-77.

García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. (2016). Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12(9):2269-77.

García Altés A. (2013). Systematic review of economic evaluation studies: are vaccination programs efficient in Spain? *Vaccine*, 31(13):1656-65.

García Pérez M, Martín Moreno V, Ramírez Puerta D, González Martínez Y, Hidalgo Vicario I, Escribano Ceruelo E, et al. (2007). Socioeconomic factors and utilization of public family practice facilities in Madrid. *Gaceta Sanitaria*, 21(3):219-226.

Garfias Rojas C. (2012). La epidemiología aplicada a la medicina del trabajo. Bloomington: Palibrio.

Garín O, Galante M, García-Altés A, Sicuri E, Cots F, Nebot M, et al. (2011). Utilización de servicios y costes de los pacientes con gripe (H1N1) 2009 en España: antecedentes y protocolo de investigación. *Revista Española de Salud Pública*, 85(1):19-31.

Garrastazu R, García Rivero JL, Ruiz M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeux C, et al. (2016). Prevalence of Influenza Vaccination in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients and Impact on the Risk of Severe Exacerbations. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, 52(2):88-95.

Garrastazu R, García Rivero JL, Ruiz M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeux C, et al. (2017). Reliability of a chronic obstructive pulmonary disease diagnosis register in Primary Care. *Semergen - Medicina de Familia*, 43(5):364-374.

Garrido Garrido B, Barcia González M. (2011). Microscopio de Leeuwenhoek. *Revista Eureka Sobre Enseñanza y Divulgación de Las Ciencias*, 8:487-490.

Gerdil C. (2003). The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine*, 21(16):1776-9.

GesEPOC (Guía Española de la EPOC). (2017). Agudización de la EPOC. *Archivos de Bronconeumología*, 53(1):46-62.



## Bibliografía

Godoy P, Castilla J, Mayoral JM, Martín V, Astray J, Torner N, et al. (2015). Influenza vaccination of primary healthcare physicians may be associated with vaccination in their patients: a vaccination coverage study. *BMC Family Practice*, 16:44.

Golpe R, Díaz Fernández M, Mengual Macenlle M, Sanjuán López P, Martín Robles I, Cano Jiménez E. (2017) Over-diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in Primary Care. Prevalence and determining factors. *Revista de Medicina de Familia*, 43(8):557-564.

Gómez Marco J, Zamanillo Rojo I. (2005). Grupos antivacunas. Análisis de sus causas y consecuencias. Situación en España y resto de países. *Revista Clínica Electrónica en Atención Primaria*, 8:1-6.

Góngora Biachi R. (1996). El bicentenario del inicio de la vacunación. *Revista Biomédica*, 7:7241-244.

González Mendoza J, Maguiña Vargas C, González Ponce F. (2019). Resistance to antibacterial agents: A serious problem. *Acta Médica Peruana*, 36(2):145-151.

Govorkova EA, Webster RG. (2010). Combination chemotherapy for influenza. *Viruses*, 2(8):1510-29.

Greenberg DP, Robertson CA, Talbot HK, Decker MD. (2017). Safety and immunogenicity of a quadrivalent influenza vaccine in adults 65 y of age and older. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 13(9):2058-64.

Heymann DL, Aylward RB. (2006). Mass vaccination: when and why. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 304:1-16.

Hernández García I, Chaure Pardos A, Aibar Remón C. (2019). Evaluación de la efectividad de una intervención para mejorar las coberturas vacunales en pacientes esplenectomizados. *Revista Española de Salud Pública*, 93:11-16.

Hilleman MR. (2002). Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine*, 20(25-26):3068-87.

Immunisation Advisory Centre (2017). Types of vaccines. Recuperado a partir de: <http://www.immune.org.nz/vaccines/vaccine-development/types-vaccines>.

Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. (2017). Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*, 391(10127):1285-1300.

Izquierdo Alonso JL, Martín Paredes C. (2018). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(63):3699-3709.

Jacobson Vann JC, Jacobson RM, Coyne Beasley T, Asafu Adjei JK, Szilagyi PG. (2018). Patient reminder and recall interventions to improve immunization rates. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 1:CD003941.

Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Rivetti D. (2008). Amantadina y rimantadina para la influenza A en adultos. *Biblioteca Cochrane Plus*, 4.

Jensen AV, Faurholt Jepsen D, Egelund GB, Andersen SB, Petersen PT, Benfield T, et al. (2017). Undiagnosed Diabetes Mellitus in Community-Acquired Pneumonia: a prospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 65(12):2091-2098.

Jiménez Jorge S, Delgado-Sanz C, de Mateo S, Pozo F, Casas I, Larrauri A. (2016). Vigilancia del virus respiratorio sincitial en el marco del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España, 2006-2014. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 34:117-20.

John TJ, Samuel R. (2000). Herd immunity and herd effect: new insights and definitions. *European Journal of Epidemiology*, 16(7):601-6.

Jorgensen P, Mereckiene J, Cotter S, Johansen K, Tsoлова S, Brown C. (2018). How close are countries of the WHO European Region to achieving the goal of vaccinating 75% of key risk groups against influenza? Results from national surveys on seasonal influenza vaccination programmes, 2008/2009 to 2014/2015. *Vaccine*, 36(4):442-52.

Kasson PM, Ensign DL, Pande VS. (2009). Combining molecular dynamics with Bayesian analysis to predict and evaluate ligand-binding mutations in influenza hemagglutinin. *Journal of the American Chemical Society*, 131(32):11338-40.

Laín Entralgo P. (1978). Historia de la medicina. Barcelona: Salvat.

Lakadamyali M, Rust MJ, Babcock HP, Zhuang X. (2003). Visualizing infection of individual influenza viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(16):9280-5.

Larson HJ, Figueredo A, Xiahong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. (2016). The state of vaccine confidence 2016: global insights through a 67 country survey. *EBioMedicine*, 12:295-301.

Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, Katz A, Johnson J. (2014). Working-age adults with diabetes experience greater susceptibility to seasonal influenza: a population-based cohort study. *Diabetologia*, 57(4):690-8.

Ledermann D W. (2010). ¿Hubo infectólogos en la Antigua Roma? *Revista Chilena de Infectología*, 27(2):165-9.

Ledermann W. (2016). Notas para una Historia de la Higiene tomadas de la Biblia. *Revista Chilena de Infectología*, 33(4):457-61.

## Bibliografía

Lee KR, Hun Bae J, Cheol Hwang I, Kon Kim K, Sun Suh H, Dong Ko K. (2017). Effect of Influenza Vaccination on Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, 48(3-4):103-110.

Legge A, Dodds L, MacDonald NE, Scott J, McNeil S. (2014). Rates and determinants of seasonal influenza vaccination in pregnancy and association with neonatal outcomes. *Canadian Medical Association Journal*, 186(4):157-164.

Len Abad O. (2018). Resistencia antibiótica y trasplante renal. *Nefrología Suplemento Extraordinario*, 9(2):1-2.

Li Y, Xia X, Li X, Xiao K, Zhuang X. (2018). Correlation between the use of antibiotics and development of a resistant bacterial infection in patients in the ICU. *Bioscience trends*, 12(5):517-519.

Liu C, Wang D, Zhang X. (2019). Knowledge, Attitudes and Intentions to Prescribe Antibiotics: A Structural Equation Modeling Study of Primary Care Institutions in Hubei, China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(13):e2385.

Llor C, Hernández S. (2010). Enfermedad infecciosa en atención primaria: estudio prospectivo efectuado durante todo un año. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 8(4):222-26.

Loubet P, Lenzi N, Valette M, Foulongne V, Krivine A, Houhou N, et al. (2017) Clinical characteristics and outcome of respiratory syncytial virus infection among adults hospitalized with influenza-like illness in France. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(4):253-9.

Lowen AC, Mubareka S, Steel J, Palese P. (2007). Influenza Virus Transmission Is Dependent on Relative Humidity and Temperature. *PLoS Pathogens*, 3(10):1470-6.

MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa A, Barnes M. (2016). Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart*, 102(24):1953-1956.

Manzoli L, Ioannidis JPA, Flacco ME, De Vito C, Villari P. (2012). Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 8(7):851-62.

Marsh GA, Hatami R, Palese P. (2007). Specific residues of the influenza A virus hemagglutinin viral RNA are important for efficient packaging into budding virions. *Journal of Virology*, 81(18):9727-3.

Martínez Castillo A. (2018). Actualización de los diagnósticos enfermeros en los registros informáticos del Servicio Andaluz de Salud. *Revista Electrónica Científica de Enfermería*, 16:18-35.

Martínez Gorostiaga J. (2018). Factores relacionados con el gasto farmacéutico y la calidad de la prescripción en un área de atención primaria. Tesis de la Universidad del País Vasco.

Martín Ivorra R, Alguacil Ramos A, Lluch Rodrigo J, Pastor Villalba E, Portero Alonso A. (2015). Actividades para captar y vacunar a la población susceptible en la Comunidad Valenciana. *Revista Española de Salud Pública*, 89(4):419-426.

Martín Rodríguez MM, Díaz Berenguer JA, Alonso Bilbao JL, Cabeza Mora A, Navarro Vázquez F, Espiñeira Francés A, et al. (2019). Efecto de la vacunación antigripal en trabajadores de atención primaria y población general de Gran Canaria: estudio transversal. *Revista Atención Primaria*, 51(5):300-309.

May T, Silverman RD. (2005). Free-riding, fairness and the rights of minority groups in exemption from mandatory childhood vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 1(1):12-5.

McNicholl IR, McNicholl JJ. (2001). Neuraminidase inhibitors: zanamivir and oseltamivir. *Annals of Pharmacotherapy*, 35(1):57-70.

Megiddo I, Drabik D, Bedford T, Morton A, Wesseler J, Laxminarayan R. (2019). Investing in antibiotics to alleviate future catastrophic outcomes: What is the value of having an effective antibiotic to mitigate pandemic influenza? *Health Economics*, 28(4):556-571.

Meijome Blanco S, González Cristobo G, Regueiro Martínez AA. (2018). Análisis de la renuncia a la vacunación antigripal (Estudio REGRIVI). *Semergen - Medicina de Familia*, 44(6):395-399.

Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. (1999). The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerging Infectious Diseases journal*, 5(5):659-71.

Mendoza García JL, Quirós González V, Jiménez Rodríguez M, Haro Pérez A, Gutiérrez Zufiaurre MN, Rodríguez Pérez P. (2018). Impacto de la transmisión nosocomial del virus de la gripe en un hospital de agudos. *Revista Española de Salud Pública*, 92: e20180814.

Menéndez Granados N, Vaquero Abellán M, Toledano Estepa M, Pérez Díaz M, Redondo Pedraza R. (2019). Estudio de la hiperfrecuentación en un distrito de atención primaria. *Gaceta Sanitaria*, 33(1):38-44.

Molero JM, Gómez M, Guerra G, Alcántara JD, Ortega J, García G, et al. (2018). Uso de antibióticos de primera línea 6 años después de una intervención multifacética. *Revista Española de Quimioterapia*, 31(6):520-527.

## Bibliografía

Molina López E. (1989). La obra histórica de Ibn Jatima de Almería. *Al-qantara: Revista de estudios árabes*, 10(1):151-17.

Molinari NAM, Ortega-Sánchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E, et al. (2007). The annual impact of seasonal influenza in the US: Measuring disease burden and costs. *Vaccine*, 25(27):5086-96.

Moreno AR. (1996). Louis Pasteur: in memoriam. *Iatreia*, 9(1):22-7.

Mota Sánchez J. (2009). Vacunas de ADN: inducción de la respuesta inmunitaria. *Revista de Salud Pública México*, 51:463-9.

MSSSI. (2012). Coberturas de vacunación, datos estadísticos. Recuperado a partir de:  
<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>.

MSSSI. (2014). Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Recuperado a partir de:  
<https://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/0Guiaatembarazo.htm>.

MSSSI (2018). Gripe. Recuperado a partir de:  
<http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/gripe/gripe.htm>.

MSSSI (2019). Coberturas de vacunación, tablas. Recuperado a partir de:  
[https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Todas\\_las\\_tablas.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Todas_las_tablas.pdf).

Mubareka S, Lowen AC, Steel J, Coates AL, García-Sastre A, Palese P. (2009). Transmission of influenza virus via aerosols and fomites in the guinea pig model. *The Journal of Infectious Diseases*, 199(6):858-65.

Muñoz CA. (1996). El legado de Louis Pasteur. *Iatreia*, 9(1):16-21.

Muñoz Miralles R, Bonvehí Nadeu S, Sant Masoliver C, Martín Gallego A, Llamazares Robles MO, Mendioroz Peña J. (2019). Efectividad del consejo breve en la vacunación contra la gripe. Estudio piloto en atención primaria. *Vacunas*, 1(20):18-24.

Murch SH, Anthony A, Casson DH, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, et al. (2004). Retraction of an interpretation. *The Lancet*, 363(9411):750.

Murphy P, Roberts ZM, Waner JL. (1996). Differential diagnoses of influenza A virus, influenza B virus, and respiratory syncytial virus infections by direct immunofluorescence using mixtures of monoclonal antibodies of different isotypes. *Journal of Clinical Microbiology*, 34(7):1798-800.

Nakagawa N, Kubota R, Maeda A, Nakagawa T, Okuno Y. (2000). Heterogeneity of Influenza B Virus Strains in One Epidemic Season Differentiated by Monoclonal Antibodies and Nucleotide Sequences. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(9):3467-9.

Navalón Ramón E, Lombardi A, Macià-Rosell E, Martínez-Ribes I. (2016). Cobertura de vacunación antigripal entre profesionales sanitarios de una zona básica de salud. *Vacunas*, 17(2):41-6.

Nayak DP, Hui EK-W, Barman S. (2004). Assembly and budding of influenza virus. *Virus Research*, 106(2):147-65.

Nichol KL. (2003). The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine*, 21(16):1769-75.

Nohl J, Clarke CH. The Black Death. (2006). A Chronicle of the Plague. Westholme Publishing.

Oliva J, Delgado Sanz C, Pozo F, Gómez Barroso D, León I, Gherasim A, et al. (2017). Vigilancia de la gripe en España en la temporada 2016-2017. *Boletín epidemiológico semanal: vigilancia epidemiológica*, 25(6):35-55.

OMS. (2009)<sup>a</sup>. Brote humano de gripe por A(H1N1): consideraciones sobre la interfaz hombre-animal. Recuperado a partir de: [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/No\\_02\\_influenza\\_Apr09\\_sp\\_rev1.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_02_influenza_Apr09_sp_rev1.pdf).

OMS. (2009)<sup>b</sup>. Las etapas de la fabricación de la vacuna contra la gripe pandémica y su duración. Recuperado a partir de: Disponible en: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_vaccine\\_20090806/es](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090806/es).

OMS. (2010). Vacunas e inmunización: situación mundial. Recuperado a partir de: [http://www.who.int/publications/list/immunization\\_sowvi/es](http://www.who.int/publications/list/immunization_sowvi/es).

OMS. (2013). Plan de acción mundial sobre vacunas 2011-2020. Recuperado a partir de: [http://www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/DoV\\_GVAP\\_2012\\_2020/es](http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/DoV_GVAP_2012_2020/es).

OMS. (2017). Infección humana por el virus de la gripe aviar A(H7N9) – China. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/csr/don/13-september-2017-ah7n9-china/es>.

OMS. (2018)<sup>a</sup>. Evaluation of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. Recuperado a partir de: [http://www.who.int/immunization/policy/sage/SAGE\\_RFP\\_MV\\_2018Feb27.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/sage/SAGE_RFP_MV_2018Feb27.pdf).

OMS. (2018)<sup>b</sup>. Notas descriptivas de Enfermedades infecciosas: Gripe Estacional.

OMS. (2018)<sup>c</sup>. Virus de la gripe aviar y otros virus de la gripe de origen zoonótico. Recuperado a partir de: [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian\\_influenza/es](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/es).

## Bibliografía

OMS. (2019). Estrategia Mundial de la Gripe 2019-2030. Recuperado a partir de: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf>.

Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. (2015). Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(7):480-90.

Parejo Maestre N, Lendínez de la Cruz JM, Bermúdez Torres FM, González Contero L, Gutierrez Espinosa de los Monteros MP, Espejo Almazán T. (2016). Prevalencia y factores asociados a la hiperfrecuentación en la consulta de medicina de familia. *Revista Semergen - Medicina de Familia*, 42(4):216-224.

Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, et al. (2016). Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-season results. *Eurosurveillance*, 21(38):30348.

Peñaloza González A, Calle Rubio M, Ruiz Lázaro R. (2019). Tratamiento de la agudización de la EPOC. *Revista de Patología Respiratoria*, 22(2):195-201.

Pérez M, Puig Peiró R, Aceituno S, Lizan L. (2016). Impacto económico de las exacerbaciones agudas en EPOC desde la perspectiva del SNS español. *Revista de Patología Respiratoria*, 19(3):88-89.

Pérez Rubio A, Eiros JM. (2018). Economic and Health impact of influenza vaccination with adjuvant MF59 in population over 64 years in Spain. *Revista Española Quimioterapia*, 31(1):43-52.

Pérez Rubio A, Platero L, Eiros Bouza J. (2019). Seasonal influenza in Spain: Clinical and economic burden and vaccination programmes. *Medicina Clínica*, 153(1):16-27.

Pertusa Martínez S. (2019). Pacientes inmunodeprimidos: definición y precauciones especiales. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 10(26):548-562.

Pintos Pascual I, Muñoz Rubio E, Alarcón Tomás A, Ramos Martínez A. (2018). Infecciones por virus de la gripe y virus respiratorios. *Programa Formación Médica Continuada*, 56(12):3291-3297.

Plotkin S. (2014). History of vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(34):12283-7.

Plotkin SA, Orenstein W, Offit PA. (2012). Vaccines E-Book. Elsevier Health Sciences.

Plotkin SA, Plotkin SL. (2011). The development of vaccines: how the past led to the future. *Nature Reviews Microbiology*, 9(12):889-93.

Pulendran B, Ahmed R. (2011). Immunological mechanisms of vaccination. *Nature Immunology*, 12(6):509-17.

Queipo Herías Y, Sánchez Zaballos M, Zuazua Rico D, Mosteiro Díaz MP, Maestro González A. (2019). Actitud del personal sanitario frente a la vacunación antigripal en el hospital de referencia del principado de Asturias. *Revista Española de Salud Pública*, 93:1-11.

Ray R, Santos GD, Buck PO, Claeys C, Matias G, Innis BL, et al. (2017). A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 13(7):1640-52.

Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. (2018). Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Recuperado a partir de: <http://vgripe.isciii.es/inicio.do>.

Regan AK, Klerk N de, Moore HC, Omer SB, Shellam G, Effler PV. (2016). Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccination against hospital-attended acute respiratory infections in pregnant women: A retrospective cohort study. *Vaccine*, 34(32): 3649-56.

Regan AK, Moore HC, Klerk N, Omer SB, Shellam G, Mak DB, et al. (2016). Seasonal Trivalent Influenza Vaccination During Pregnancy and the Incidence of Stillbirth: Population-Based Retrospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, 62(10):1221-7.

Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. (2001). The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *New England Journal of Medicine*, 344(12):889-96.

Reina J. (2001). ¿Es necesaria en la actualidad una detección virológica rápida y específica de la gripe? *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 19:47-8.

Robert Camargo A, Villanueva Ruiz C, García Román V, Mendoza García JL, Conesa Peñuela FJ, Tenza Iglesias I, et al. (2014). Evaluación de una novedosa campaña de vacunación de la gripe en personal sanitario en la temporada 2011-2012. *Archivos de prevención de riesgos laborales*, 17(1):26-30.

Rodríguez Rondon Y, Pantoja Prosper C, Beatón Matamoros O, Zúñiga Moro A, Rodríguez Sánchez VZ. (2017). Prescripción de antimicrobianos y su relación con la resistencia bacteriana en un hospital general municipal. *Medisan*, 21(5):534-539.

Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. (2008). Complications of viral influenza. *The American Journal of Medicine*, 121(4):258-64.

Rubio Cirilo L, Martín Ríos MD, Casas Cámara G, Andrés Prado MJ, Rodríguez Caravaca G. (2012). Enfermedades de declaración obligatoria: conocimiento y notificación en el ámbito hospitalario. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31(10):643-648.



## Bibliografía

Ruiz-Aragón J, Grande Tejada AM, Márquez-Peláez S, García-Ceno M. (2015). Estimación del impacto de la vacunación antigripal con adyuvante MF59 en población mayor de 64 años para el Sistema Nacional de Salud: efectos y costes. *Vacunas*, 16(2):88-89.

Ruiz Contreras J, Albañil Ballesteros MR. (2018). Consumo de antibióticos y prevención de las resistencias bacterianas. *Revista Pediatría Atención Primaria*, 27:13-21.

Ruiz Ramos J, Salavert M, Ramirez, P, Montero M, Castro Hernández I, González E, et al. (2018). Implantación de un programa de optimización y uso racional de antimicrobianos en un modelo de área clínica médica. *Revista Española de Quimioterapia*, 31(5):419-426.

Ruiza M, Fernández T y Tamaro E. (2004). Biografía de Girolamo Fracastoro. En *Biografías y Vidas*. La enciclopedia biográfica en línea. Barcelona (España). Recuperado de <https://www.biografiasyvidas.com/biografia/f/fracastoro.htm>

Sarría Santamera A, Rodríguez Cabrera F, González Soriano P, Pinilla Navas L, Corral Canto T. (2019). Determinantes de la vacunación de la gripe en personas de más de 65 años: 20 años no es nada. *Revista Española de Salud Pública*, 93(1):e1-e9.

Schmiege D, Evers M, Kistemann T, Falkenberg T. (2020). What drives antibiotic use in the community? A systematic review of determinants in the human outpatient sector. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 226:113497.

Schwarz Chávarri H, Ortuño López JL, Lattur Vílchez A, Pedrera Carbonell V, Orozco Beltrán D, Gil Guillén V. (2005). Vacunación antigripal en atención primaria: análisis del proceso y propuestas para aumentar las tasas de cobertura. *Atención Primaria*, 36(7):390-6.

Schwarzmann SW, Adler JL, Sullivan RJ, Marine WM. (1971). Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. *Archives of Internal Medicine*, 127(6):1037-41.

Seguí Diaz M, Linares Pou L, Blanco López W, Ramos Aleixades J, Torrent Quetglas M. (2004). Tiempos durante la visita médica en Atención Primaria. *Revista de Atención Primaria*, 33(9):496-502.

Sendrail M. (1983). Historia cultural de la enfermedad. Espasa-Calpe. España.

Serna M, Real J, Ribes E, Marsal J, Godoy P, Galván Santiago L. (2011). Determinantes de la prescripción de antibióticos en Atención Primaria. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica*, 29(3):193-200.

Shakib JH, Korgenski K, Presson AP, Sheng X, Varner MW, Pavia AT, et al. (2016). Influenza in Infants Born to Women Vaccinated During Pregnancy. *Pediatrics*, 137(6): e20152360.

Shek LPC, Lee BW. (2003). Epidemiology and seasonality of respiratory tract virus infections in the tropics. *Paediatric Respiratory Reviews*, 4(2):105-11.

Short KR, Kroeze EJBV, Fouchier RAM, Kuiken T. (2014). Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(1):57-69.

Silverman M, Povitz M, Sontrop JM, Lihua L, Richard L, Cejic S, et al. (2017). Antibiotic Prescribing for Nonbacterial Acute Upper Respiratory Infections in Elderly Persons. *Annals of Internal Medicine*, 166(11):765–774.

Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. (1997). The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *American Journal of Public Health*, 87(12):1944-50.

Singer C, Ashwort Underwood E. (1962). Breve historia de la medicina. Oxford: At the Clarendon Press.

Smith D. (2004). Mapping the Antigenic and Genetic Evolution of Influenza Virus. *Science*, 305(5682):371-6.

Sun J, Madan R, Karp CL, Braciale TJ. (2009). Effector T cells control lung inflammation during acute influenza virus infection by producing IL-10. *Nature Medicine*, 15(3):277-84.

Tebano G, Dyar OJ, Beovic B, Béraud G, Thilly N, Pulcini C et al. (2018). Defensive medicine among antibiotic stewards: the international ESCMID. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(7):1989-1996.

Torner N, Godoy P, Soldevila N, Toledo D, Rius C, Domínguez A. (2016). Estudio actitudes sobre vacunación antigripal en profesionales sanitarios de atención primaria de Cataluña. *Atención Primaria*, 48(3):192-9.

Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. (2015). Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*, 70(10):984-9.

Tuells J. (2007). La decisiva contribución de Edward Jenner (1749-1823) a la defensa contra la viruela. *Vacunas*, 8:53-60.

Tuells J, Caballero P, Nolasco A, Montagud E. (2012). Factors associated with willingness to be vaccinated against pandemic flu A/H1N1 in the adult population of the Health Department of Elche (Spain). The influence of sources of information. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 35(2):251-260.

Tuells J, García-Román V, Duro-Torrijos J. (2018). Cobertura de vacunación antigripal (2011-2014) en profesionales sanitarios de dos departamentos de salud de la Comunidad

## Bibliografía

Valenciana y servicios hospitalarios más vulnerables a la gripe. *Revista Española Salud Pública*, 92:e201804019.

Tyrstrup M, André M, Brorsson A, Gröndal H, Strandberg EL, Hedin K. (2020) A study of guidelines for respiratory tract infections and their references from Swedish GPs: a qualitative analysis. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 7:1-9.

Urquiza RO. (2017). Tiempo de consulta, gestión clínica y trabajo diario de un médico de familia. *Revista Médica La Paz*, 23(2):79-83.

Van Noort SP, Águas R, Ballesteros S, Gomes MGM. (2012). The role of weather on the relation between influenza and influenza-like illness. *Journal of Theoretical Biology*, 298:131-7.

Vázquez Benítez G, Kharbanda EO, Naleway AL, Lipkind H, Sukumaran L, McCarthy NL, et al. (2016). Risk of Preterm or Small-for-Gestational-Age Birth After Influenza Vaccination During Pregnancy: Caveats When Conducting Retrospective Observational Studies. *American Journal of Epidemiology*, 184(3):176-86.

Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. (2014). Guillain-Barré Syndrome, Influenza, and Influenza Vaccination: The Epidemiologic Evidence. *Clinical Infectious Diseases*, 58(8):1149-55.

Villena R. (2017). Vacunas e infecciones respiratorias. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(1):72-82.

Vittecoq M, Roche B, Cohen J-M, Renaud F, Thomas F, Gauthier-Clerc M. (2015). Does the weather play a role in the spread of pandemic influenza? A study of H1N1pdm09 infections in France during 2009–2010. *Epidemiology and Infection*, 143(16):3384-93.

Wagner R, Matrosovich M, Klenk H-D. (2002). Functional balance between haemagglutinin and neuraminidase in influenza virus infections. *Reviews in Medical Virology*, 12(3):159-66.

Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M. (1998). Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet*, 351(9103):637-41.

Woodland DL, Randall TD. (2004). Anatomical features of anti-viral immunity in the respiratory tract. *Seminars in Immunology*, 16(3):163-70.

Woodland DL, Scott I. (2005). T cell memory in the lung airways. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2(2):126-31.

Yaari R, Katriel G, Huppert A, Axelsen JB, Stone L. (2013) Modelling seasonal influenza: the role of weather and punctuated antigenic drift. *Journal of The Royal Society Interface*, 10(84): 20130298.

Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

Zambon MC. (1999). Epidemiology and pathogenesis of influenza. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 44 Suppl B, 3-9.

Zavala González MA, Cabrera Pivaral CE, Orozco Valerio MJ, Ramos Herrera IM. (2017). Efectividad de las intervenciones para mejorar la prescripción de medicamentos en atención primaria. *Atención Primaria*, 49(1):13-20.

## 8. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Vacunas antigripales comercializadas.....	56
Tabla 2: Evolución de la cobertura vacunal en los mayores de 64 años en España desde 2007-08 hasta 2016-17.....	60
Tabla 3: Cobertura de vacunación antigripal en mayores de 64 años por Comunidades Autónomas (CC.AA.) en la temporada 2016-17.....	61
Tabla 4: Cobertura vacunal de la gripe en porcentaje en mayores de 64 años por centros de salud del departamento de salud 09 de la Comunidad Valenciana en la temporada 2016-17.....	64
Tabla 5. Proporción de pacientes con más de 5 fármacos crónicos diarios y con menos de 5 en 2015 y media del nº de fármacos crónicos diarios pautados por paciente en cada cupo de Atención Primaria en 2015 (n= 1.194).....	91
Tabla 6. Comparación de la media del número de fármacos crónicos diarios pautados por paciente en 2015 entre los diferentes cupos (n=1.194).....	92
Tabla 7. P-valor de la comparación de la mediana del número de fármacos crónicos diarios pautados por paciente según cupo en 2015 (n=1.194).....	92
Tabla 8. P-valor de la comparación entre las diferentes temporadas gripales de la distribución de pacientes mayores de 64 años vacunados de la gripe (n=1.194).....	93
Tabla 9. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes mayores de 64 años vacunados de la gripe en 2013 (n=1.194).....	96
Tabla 10. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes mayores de 64 años vacunados de la gripe en 2014 (n=1.194).....	96
Tabla 11. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes mayores de 64 años vacunados de la gripe en 2015 (n=1.194).....	97
Tabla 12. Distribución de pacientes del cupo 1 mayores de 64 años vacunados de la gripe y p-valor de la comparación entre las diferentes temporadas gripales (n=251).....	102
Tabla 13. Distribución de pacientes del cupo 2 mayores de 64 años vacunados de la gripe y p-valor de la comparación entre las diferentes temporadas gripales (n=334).....	102
Tabla 14. Distribución de pacientes del cupo 3 mayores de 64 años vacunados de la gripe y p-valor de la comparación entre las diferentes temporadas gripales (n=312)....	103

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

Tabla 15. Distribución de pacientes del cupo 4 mayores de 64 años vacunados de la gripe y p-valor de la comparación entre las diferentes temporadas gripales (n=297).....	104
Tabla 16. Proporción de vacunados diferenciando entre hombres y mujeres por cupos en las temporadas anuales (n= 1.194).....	105
Tabla 17. Distribución de pacientes vacunados de 65 a 75 años y p-valor de la comparación entre las diferentes temporadas gripales (n=551).....	106
Tabla 18. Distribución de pacientes vacunados mayores de 75 años y p-valor de la comparación entre las diferentes temporadas gripales (n=643).....	107
Tabla 19. Proporción de vacunados diferenciando entre grupos de edad por cupos en las temporadas anuales (n= 1.194).....	108
Tabla 20. P-valor de la comparación de la distribución de pacientes EPOC vacunados de la gripe en cada temporada de la gripe según cupos (n=194).....	110
Tabla 21. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes diabéticos vacunados de la gripe en cada temporada de la gripe (n=380)....	112
Tabla 22. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes con CI vacunados de la gripe en cada temporada de la gripe (n=109).....	114
Tabla 23. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes con ECV vacunados de la gripe en cada temporada de la gripe (n=110).....	115
Tabla 24. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes con ERC vacunados de la gripe en cada temporada de la gripe (n=297).....	117
Tabla 25. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes con enfermedades del grupo de miscelánea vacunados de la gripe en cada temporada de la gripe (n=119).....	118
Tabla 26. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes que pertenecen al grupo de riesgo alto vacunados de la gripe en cada temporada de la gripe (n=767).....	120
Tabla 27. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes que van a la consulta Atención Primaria en cada temporada de la gripe (n=1.194).....	122
Tabla 28. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la media de consultas por pacientes que van a la consulta Atención Primaria en cada temporada de la gripe (n=1.194).....	124
Tabla 29. P-valor de la comparación entre las diferentes temporadas gripales de la asistencia a consulta de Atención Primaria por procesos respiratorios (n=1.194).....	130

## Índice de tablas

Tabla 30. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes que van a la consulta de Atención Primaria por procesos respiratorios en cada temporada de la gripe (n=1.194).....	131
Tabla 31. P-valor de la comparación anual de la asistencia a consulta de Atención Primaria por procesos respiratorios fuera de la campaña de la gripe (n=1.194).....	147
Tabla 32. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos de la distribución de pacientes que van a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n=1.194).....	149
Tabla 33. Proporción de pacientes según si pertenecen al grupo de riesgo alto que van a la consulta de Atención Primaria por procesos respiratorios en cada temporada de la gripe y fuera de ésta, y P-valor de la comparación entre ellos (n=1.194).....	150
Tabla 34. Proporción de pacientes del grupo de riesgo alto que van a la consulta de Atención Primaria por procesos respiratorios en cada temporada de la gripe, y fuera de ésta, según estado vacunal y p-valor de la comparación entre ellos (n=767).....	150
Tabla 35. Media del número de consultas por gripe por paciente durante la campaña gripal según estado vacunal y sexo, y número de diagnósticos de gripe registrados en el CS (n=1.194).....	151
Tabla 36. Antibióticos pautados desde 2010 hasta 2016 por procesos respiratorios.....	152
Tabla 37. Proporción de pacientes según si se les ha pautado o no antibiótico durante y fuera de la campaña de la gripe en centros sanitarios por procesos respiratorios y p-valor de la comparación en la misma temporada (n=1.194).....	153
Tabla 38. Media de antibióticos pautados por procesos respiratorios por paciente diferenciando entre cupos en cada temporada gripal y p-valor de la comparación entre los diferentes cupos en cada temporada (n=1.194).....	157
Tabla 39. Media del número de antibióticos pautados por paciente vacunado por procesos respiratorios en cada temporada gripal entre cupos y p-valor de la comparación entre los diferentes cupos en cada temporada (n=1.194).....	159
Tabla 40. Distribución de pacientes en los que se ha pautado antibiótico por procesos respiratorios en cada temporada gripal clasificándolos por cupos y p-valor de la comparación entre los diferentes cupos en cada temporada (n=1.194).....	161
Tabla 41. Distribución de pacientes en los que se ha pautado antibiótico por procesos	

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

respiratorios fuera de cada temporada gripal clasificándolos por cupos y p-valor de la comparación entre los diferentes cupos en cada temporada (n=1.194).....	162
Tabla 42. Frecuencia de pautas de cada antibiótico desde 2010 hasta 2015 según cupos.....	164
Tabla 43. P-valor de la comparación de la frecuencia de cada antibiótico pautado por procesos respiratorios entre los diferentes cupos (n=1.194).....	165
Tabla 44. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios entre diferentes grupos de edad por temporada gripal, fuera de cada temporada gripal y P-valor de la comparación entre los diferentes grupos de edad (n=1.194).....	166
Tabla 45. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según su grupo de edad en las diferentes temporadas gripales (n=1.194).....	167
Tabla 46. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según su grupo de edad fuera de las diferentes temporadas gripales (n=1.194).....	167
Tabla 47. Media del número de antibióticos pautados por procesos respiratorios por paciente entre 65 y 75 años diferenciando entre vacunados y no vacunados, por temporada gripal, fuera de cada temporada gripal y P-valor de la comparación entre los diferentes grupos de edad (n=530).....	168
Tabla 48. Media del número de antibióticos pautados por procesos respiratorios por paciente mayor de 75 años diferenciando entre vacunados y no vacunados, por temporada gripal, fuera de cada temporada gripal y P-valor de la comparación entre los diferentes grupos de edad (n=664).....	169
Tabla 49. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si se padece EPOC en las diferentes temporadas gripales.....	171
Tabla 50. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si se padece EPOC fuera de las diferentes temporadas gripales.....	172
Tabla 51. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si es diabético en las diferentes temporadas gripales.....	173
Tabla 52. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si es diabético fuera de las diferentes temporadas gripales.....	173
Tabla 53. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen CI en las diferentes temporadas gripales.....	176
Tabla 54. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen CI fuera de las diferentes temporadas gripales.....	177



## Índice de tablas

Tabla 55. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen ECV en las diferentes temporadas gripales.....	179
Tabla 56. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen ECV fuera de las diferentes temporadas gripales .....	180
Tabla 57. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen ERC en las diferentes temporadas gripales.....	182
Tabla 58. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen ERC fuera de las diferentes temporadas gripales.....	182
Tabla 59. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen enfermedades del grupo de misceláneas en las diferentes temporadas gripales .....	185
Tabla 60. Riesgo de pautarse antibiótico por procesos respiratorios según si padecen enfermedades del grupo de misceláneas fuera de las diferentes temporadas gripales...	185
Tabla 61. P-valor de la comparación del gasto en antibióticos por procesos respiratorios de cada cupo por temporadas de la gripe (n=1.194).....	189
Tabla 62. P-valor de la comparación entre los diferentes cupos del gasto en antibióticos por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal (n=1.194).....	191
Tabla 63. P-valor tras comparar la media del precio en euros por caja de antibiótico en cada temporada gripal según el cupo al que pertenece el paciente (n=1.194) .....	196
Tabla 64. Número anuales de ingresos hospitalarios, radiografías, gasometrías, analíticas y TAC por gripe.....	197
Tabla 65. Pacientes vacunados por el médico en la consulta 1 (2013: n= 278 y 2014: n= 281).....	199
Tabla 66. Pacientes no vacunados en la consulta 1 (2013: n= 278 y 2014: n= 281).....	199
Tabla 67. Pacientes que rechazan la vacunación en la consulta 1 (2013: n= 278 y 2014: n= 281).....	200



## 9. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: De re medica. Libri octo.....	18
Figura 2: Girolamo Fracastoro.....	22
Figura 3: Muertes en miles evitadas anualmente en el mundo mediante la vacunación...	30
Figura 4: Años de vida ganados (AVG) y años de vida ganados ajustados por discapacidad (AVGAD) en miles gracias a las vacunas en el mundo.....	30
Figura 5. <i>Virus Influenza</i> .....	31
Figura 6. Replicación virus gripe.....	34
Figura 7: Evolución de los casos de gripe, por semanas en España. Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.....	38
Figura 8: Inmunogenicidad y composición de las vacunas inactivadas.....	51
Figura 9: Cobertura vacunal en porcentaje en mayores de 64 años por departamentos de salud de Comunidad Valenciana en la temporada 2016-17.....	63
Figura 10: Cartel informativo de la campaña vacunal de Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública.....	68
Figura 11: CS Fuensanta, Valencia.....	74
Figura 12. Prevalencia de enfermedades crónicas en la población total al inicio (2010) y al final del estudio (2015) (n= 1.194).....	88
Figura 13. Prevalencia de enfermedades crónicas en porcentajes según cupos al inicio (2010) y al final del estudio (2015) (n= 1.194).....	89
Figura 14. Diagrama de caja del número diario de fármacos crónicos pautados por paciente en cada cupo y en la población total (n=1.194).....	90
Figura 15. Clasificación del número de pacientes según el número diario de fármacos crónicos pautados en cada uno de ellos en 2015 (n=1.194).....	91
Figura 16. Proporción de pacientes mayores de 64 años vacunados desde 2010 hasta 2015 (n=1.194).....	93
Figura 17. Proporción de pacientes vacunados en 2010 por cupos (n=1.194).....	94
Figura 18. Proporción de pacientes vacunados en 2011 por cupos (n=1.194).....	94
Figura 19. Proporción de pacientes vacunados en 2012 por cupos (n=1.194).....	95
Figura 20. Proporción de pacientes vacunados en 2013 por cupos (n=1.194).....	95
Figura 21. Proporción de pacientes vacunados en 2014 por cupos (n=1.194).....	96

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

Figura 22. Proporción de pacientes vacunados en 2015 por cupos (n=1.194).....	97
Figura 23. Proporción de pacientes vacunados en 2013, 2014 y 2015 por cupos 1 y 2 (n=585) .....	98
Figura 24. Proporción de pacientes vacunados en 2013, 2014 y 2015 por cupos 1 y 3 (n=563) .....	98
Figura 25. Proporción de pacientes vacunados en 2013, 2014 y 2015 por cupos 1 y 4 (n=548) .....	99
Figura 26. Proporción de pacientes vacunados en 2013, 2014 y 2015 por cupos 2 y 3 (n=646) .....	100
Figura 27. Distribución de pacientes vacunados en 2013, 2014 y 2015 por cupos 2 y 4 (n=631).....	100
Figura 28. Distribución de pacientes vacunados en 2013, 2014 y 2015 por cupos 3 y 4 (n=609).....	101
Figura 29. Proporción de vacunados diferenciando entre hombres y mujeres por temporadas anuales (n= 1.194).....	104
Figura 30. Proporción de vacunados según grupo de edad por año (n= 1.194).....	107
Figura 31. Proporción de pacientes vacunados diferenciando entre EPOC(n=194) y no EPOC (n= 1.000).....	109
Figura 32. Proporción de pacientes EPOC vacunados por cupo y año (n=194).....	110
Figura 33. Proporción de pacientes vacunados diferenciando entre los que padecen DM (n= 380) y los que no (n= 814).....	112
Figura 34. Proporción de pacientes con DM vacunados por año y por cupo (n=380).....	112
Figura 35. Proporción de pacientes vacunados diferenciando entre los que padecen CI (n=109) y los que no (n= 1.085).....	113
Figura 36. Proporción de pacientes con CI vacunados por año y por cupo (n=109).....	113
Figura 37. Proporción de pacientes vacunados diferenciando entre los que padecen ECV (n=110) y los que no (n= 1.084).....	114
Figura 38. Proporción de pacientes con ECV vacunados por año y por cupo (n=110).....	115
Figura 39. Proporción de pacientes vacunados diferenciando entre los que padecen ERC (n=297) y los que no (n= 897).....	116
Figura 40. Proporción de pacientes con ERC vacunados por año y por cupo (n=297).....	116
Figura 41. Proporción de pacientes vacunados diferenciando entre los que pertenecen al grupo de miscelánea(n=119) y los que no (n= 1.075).....	117

## Índice de figuras

Figura 42. Proporción de pacientes del grupo de miscelánea vacunados por año y por cupo (n=119).....	118
Figura 43. Proporción de pacientes vacunados diferenciando entre los que pertenecen al grupo de riesgo alto (n=767) y los que no (n= 427).....	119
Figura 44. Proporción de pacientes de riesgo alto vacunados por cupo y año (n=767)....	119
Figura 45. Distribución de asistencia a consulta Atención Primaria por año durante la temporada de campaña vacunal (n= 1.194).....	121
Figura 46. Proporción de asistencia a consulta Atención Primaria por cupos por año durante la temporada de campaña vacunal (n= 1.194).....	121
Figura 47. Media del número de consultas a consulta Atención Primaria por cupos por año durante la temporada de campaña vacunal (n= 1.194).....	123
Figura 48. Media número de consultas por paciente durante la temporada de la campaña de la gripe a Atención Primaria (n=1.194).....	125
Figura 49. Proporción de asistencia a consulta Atención Primaria en la muestra total según sexo por año por campaña vacunal (n= 1.194).....	125
Figura 50. Proporción de asistencia a consulta Atención Primaria en el cupo 1 según sexo por año por campaña vacunal (n= 251).....	126
Figura 51. Proporción de asistencia a consulta Atención Primaria en el cupo 2 según sexo por año por campaña vacunal (n= 334).....	126
Figura 52. Proporción de asistencia a consulta Atención Primaria en el cupo 3 según sexo por año por campaña vacunal (n= 312).....	127
Figura 53. Proporción de asistencia a consulta Atención Primaria en el cupo 4 según sexo por año por campaña vacunal (n= 297).....	127
Figura 54. Proporción de asistencia a consulta Atención Primaria por año por campaña vacunal según grupos de edad (n= 1.194).....	128
Figura 55. Media del número de consultas a un centro sanitario por paciente durante la temporada de la campaña de la gripe por procesos respiratorios según estado vacunal (n=1.194).....	129
Figura 56. Proporción de pacientes que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).....	129
Figura 57. Proporción de pacientes por cupos que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).....	130
Figura 58. Proporción de pacientes por grupos de edad que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).....	132

Figura 59. Proporción de pacientes según si padecen EPOC que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194). El valor de p al comparar ambos grupos es <0,001 en todos los casos.....	132
Figura 60. Proporción de pacientes según si padecen EPOC que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).....	133
Figura 61. Proporción de pacientes EPOC según su estado vacunal que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 194).	133
Figura 62. Proporción de pacientes EPOC según su estado vacunal que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 194).....	134
Figura 63. Proporción de pacientes según si padecen DM que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).....	134
Figura 64. Proporción de pacientes según si padecen DM que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).....	135
Figura 65. Proporción de pacientes diabéticos según su estado vacunal que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 380).	135
Figura 66. Proporción de pacientes diabéticos según su estado vacunal que acuden a consulta fuera de campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 380).	136
Figura 67. Proporción de pacientes según si padecen CI que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n=1.194).....	136
Figura 68. Proporción de pacientes según si padecen CI que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).....	137
Figura 69. Proporción de pacientes cardiópatas según su estado vacunal que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 109).....	137
Figura 70. Proporción de pacientes cardiópatas según su estado vacunal que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 109).....	138
Figura 71. Proporción de pacientes según si padecen ECV que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n=1.194).....	138

## Índice de figuras

Figura 72. Proporción de pacientes según si padecen ECV que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).....	139
Figura 73. Proporción de pacientes con ECV según su estado vacunal que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 110).....	139
Figura 74. Proporción de pacientes con ECV según su estado vacunal que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 110).....	140
Figura 75. Proporción de pacientes según si padecen ERC que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n=1.194).....	140
Figura 76. Proporción de pacientes según si padecen ERC que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).....	141
Figura 77. Proporción de pacientes con ERC según su estado vacunal que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 297).....	141
Figura 78. Proporción de pacientes con ERC según su estado vacunal que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 297).....	142
Figura 79. Proporción de pacientes según si forman parte del grupo de miscelánea que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n=1.194).....	142
Figura 80. Proporción de pacientes según si forman parte del grupo de miscelánea que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).....	143
Figura 81. Proporción de pacientes del grupo de miscelánea según su estado vacunal que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 119).....	143
Figura 82. Proporción de pacientes del grupo de miscelánea según su estado vacunal que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 119).....	144
Figura 83. Proporción de pacientes según si forman parte del grupo de riesgo alto que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n=1.194).....	144

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

Figura 84. Proporción de pacientes según si forman parte del grupo de riesgo alto que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).....	145
Figura 85. Proporción de pacientes que forman parte del grupo de riesgo alto según su estado vacunal que acuden a consulta durante la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 767).....	145
Figura 86. Proporción de pacientes que forman parte del grupo de riesgo alto según su estado vacunal que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 767).....	146
Figura 87. Media número de consultas por paciente, según estado vacunación, a un centro sanitario fuera de la campaña de la vacuna de la gripe por procesos respiratorios (n=1.194).....	146
Figura 88. Proporción de pacientes que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).....	147
Figura 89. Proporción de pacientes por cupos que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).....	148
Figura 90. Proporción de pacientes por grupos de edad que acuden a consulta fuera de la campaña de la gripe anualmente por procesos respiratorios (n= 1.194).....	149
Figura 91. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal (n=1.194).....	152
Figura 92. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal (n=1.194).....	153
Figura 93. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal según sexo (n=1.194).....	154
Figura 94. Media del número de antibióticos pautados por hombre por procesos respiratorios en cada temporada gripal (n=467).....	155
Figura 95. Media del número de antibióticos pautados por hombre por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal (n=467).....	155
Figura 96. Media del número de antibióticos pautados por mujer por procesos respiratorios en cada temporada gripal (n=727).....	156
Figura 97. Media del número de antibióticos pautados por mujer por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal (n=727).....	156
Figura 98. Número de antibióticos pautados por procesos respiratorios en pacientes mayores de 64 años desde 2010 hasta 2015 según diferentes cupos (n=1.194).....	163



## Índice de figuras

Figura 99. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando entre pacientes EPOC y no EPOC (n=1.194).....	170
Figura 100. Media del número de antibióticos pautados por paciente EPOC por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=194).....	170
Figura 101. Media del número de antibióticos pautados por paciente EPOC por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=194).....	171
Figura 102. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando entre pacientes diabéticos y no diabéticos (n=1.194).....	172
Figura 103. Media del número de antibióticos pautados por paciente diabético por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=380).....	174
Figura 104. Media del número de antibióticos pautados por paciente diabético por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=380).....	174
Figura 105. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando entre pacientes con y sin CI (n=1.194).....	175
Figura 106. Media del número de antibióticos pautados por paciente cardiópata por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=109).....	175
Figura 107. Media del número de antibióticos pautados por cardiópata por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=109).....	176
Figura 108. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando entre pacientes que padecen o no ECV (n=1.194).....	178
Figura 109. Media del número de antibióticos pautados por paciente con ECV por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=110).....	178
Figura 110. Media del número de antibióticos pautados por paciente con ECV por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=110).....	179

## Evaluación de la cobertura de vacunación antigripal tras distintas estrategias

Figura 111. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando entre pacientes que padecen o no ERC (n=1.194).....	180
Figura 112. Media del número de antibióticos pautados por paciente con ERC por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=297).....	181
Figura 113. Media del número de antibióticos pautados por paciente con ERC por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=297).....	181
Figura 114. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios cada temporada gripal diferenciando entre pacientes que padecen o no alguna de las situaciones del grupo de miscelánea (n=1.194).....	183
Figura 115. Media del número de antibióticos pautados por paciente, que pertenece al grupo de miscelánea, por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=119).....	183
Figura 116. Media del número de antibióticos pautados por paciente, que pertenece al grupo de miscelánea, por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=119).....	184
Figura 117. Media del número de antibióticos pautados por paciente por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando entre pacientes que pertenecen o no al grupo de riesgo alto (n=1.194).....	186
Figura 118. Media del número de antibióticos pautados por paciente, que pertenecen al grupo de riesgo alto, por procesos respiratorios en cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=767).....	186
Figura 119. Media del número de antibióticos pautados por paciente, que pertenece al grupo de riesgo alto, por procesos respiratorios fuera de cada temporada gripal diferenciando vacunados y no vacunados (n=767).....	187
Figura 120. Gasto en antibióticos en cada temporada gripal según cupos, en centros sanitarios por procesos respiratorios (n=1.194).....	188
Figura 121. Gasto en antibióticos fuera de cada temporada gripal según cupos, pautados en centros sanitarios por procesos respiratorios (n=1.194).....	190
Figura 122. Media por paciente del gasto en antibióticos de cada temporada gripal según estado de vacunación antigripal, pautados en centros sanitarios por procesos respiratorios (n=1.194).....	192
Figura 123. Media por paciente del gasto en antibióticos fuera de cada temporada gripal según estado de vacunación antigripal, pautados en centros sanitarios por procesos respiratorios (n=1.194).....	192

## Índice de figuras

Figura 124. Media del gasto sanitario en antibióticos de cada temporada gripal según si padecen o no EPOC, pautados en centros sanitarios por procesos respiratorios (n=1.194).....	193
Figura 125. Media del gasto sanitario en antibióticos fuera de cada temporada gripal según si padecen o no EPOC, pautados en centros sanitarios por procesos respiratorios (n=1.194).....	193
Figura 126. Media del gasto en antibióticos de cada temporada gripal según si pertenecen al grupo de riesgo alto o no, pautados en centros sanitarios por procesos respiratorios (n=1.194).....	194
Figura 127. Media del gasto en antibióticos fuera de cada temporada gripal según si pertenecen al grupo de riesgo alto o no, pautados en centros sanitarios por procesos respiratorios (n=1.194).....	194
Figura 128. Media del precio en euros por caja de antibiótico en cada temporada gripal según cupos (n=1.194).....	195
Figura 129. Proporción de pacientes vacunados en la consulta 1 según quién realizaba la vacunación en 2012- 2014.....	198
Figura 130. Porcentaje de pacientes no vacunados y pacientes que rechazaron la vacuna en el cupo 1 en 2013 y 2014.....	199
Figura 131. Proporción de pacientes vacunados de la gripe del cupo 1 que no han acudido a consulta durante la temporada de la gripe según sexos.....	200
Figura 132. Proporción de pacientes no vacunados de la gripe del cupo 1 que no han acudido a consulta durante la temporada de la gripe según sexos.....	201



# 10. ANEXOS



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comisión de Investigación

## APROBACIÓN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Esta Comisión tras evaluar en su reunión de 25 de Mayo de 2016 el Proyecto de Investigación:

Título:	EVALUACIÓN DE LA COBERTURA DE LA VACUNACIÓN ANTIGRIPIAL ALCANZADA TRAS LA IMPLEMENTACIÓN DE DISTINTAS ESTRATEGIAS VACUNALES Y DE UNA ACCIÓN DE MEJORA Y SU RELACIÓN CON EL GASTO SANITARIO POR PROCESOS CATARRALES AGUDOS		
I.P.:	Laia Bort LLorca	Servicio/Unidad	CS Fuensanta

Acuerda respecto a esta documentación:

- Que cumple con los requisitos exigidos por esta Comisión para su realización, por tanto se decide su APROBACIÓN.

Los miembros que evaluaron esta documentación:

	Presente	Ausente	Disculpa
Vocales			
Dr. Jose vte Bagan Sebastian	X		
Dr. Carlos Camps Herrero			x
Dra. Goitzane Marcaida Benito	x		
Dr. Carlos Sánchez Juan	X		
Dña. Anna Martí Monros			x
Dr. Emilio López Alcina	x		
Dr. Rafael Paya Serrano	x		
Dr. Miguel Garcia del Toro	x		
Dr. Miguel Armengot Carceller	x		
Dr. Jose Luis Sanchez Carazo	x		
Dr. Francisco Ridocci Soriano	x		
Dra. Empar Lurbe Ferrer			x
Dª Amparo Muñoz Izquierdo			x
Dra. Amparo Esteban Reboll			x
Secretario			
Dra. Dolores Lopez Alarcón	x		

Lo que comunico a efectos oportunos a miércoles, 25 de mayo de 2016:

Fdo. Dr. Jose vte Bagan Sebastian  
 Presidente de la Comisión de Investigación:

**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA**
**- ANEXO 4 -**

D<sup>a</sup>. Elena Rubio Gomis  
 Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Valencia

**CERTIFICA**

Este CEIm ha evaluado en su reunión de 29 de septiembre de 2016 el Estudio:

PROTOCOLO:	LBL-VAC-2016-01	Promotor	Laia Bort LLorca
Título:	Evaluación de la cobertura de la vacunación antigripal alcanzada tras la implementación de distintas estrategias vacunales y de una acción de mejora y su relación con el gasto sanitario por procesos catarrales agudos		
I.P.:	Laia Bort LLorca	Servicio/Unidad	CS Fuensanta

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo Versión final en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto. Este CEIm concede la exención de la HIP y Consentimiento Informado, y cree que son adecuados la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio  
 La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio  
 El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.  
 Y que este Comité acepta que dicho Estudio sea realizado en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia en el Centro de salud de Fuensanta, como investigador principal Laia Bort LLorca

**COMPOSICIÓN DEL CEIm**

**Presidente:** Dra. Elena Rubio Gomis (Unidad de Farmacología Clínica)

**Vocales:**

- Dra. Pilar Blasco Segura (Servicio de Farmacia)
- Dr. Ernesto Bataller Alonso (Director Económico del CHGUV)
- Dr. Enrique Ortega Gonzalez (Gerente ChgUV)
- Dr. Julio Cortijo Gimeno (Unidad de Docencia e Investigación)
- Dña. María Teresa Jareño (Unidad de Reanimación Cardíaca)
- Dr. Miguel Armengot Carceller (Servicio de Otorrinolaringología)
- Dr. Gustavo Juan Samper (Servicio de Neumología)
- D. Alejandro Moner González (Gerencia CHGUV – Asesoría Jurídica)
- Dr. Alberto Berenguer Jofresa (Servicio de Cardiología)
- Dra. Ana Blasco Cordellat (Servicio de Oncología)
- Dr. Antonio Martorell Aragonés (Unidad de Alergología)
- Dr. Aurelio Quesada Dorador (Servicio de Cardiología)
- Dña. Encarna Domingo Cebrián (Servicio de Estomatología)

Tesis doctoral

“Evaluación de la cobertura de la vacunación antigripal alcanzada tras la implementación de distintas estrategias vacunales y su relación con el gasto sanitario por procesos respiratorios agudos”

*Autora:*

Laia Bort Llorca

*Directores:*

José Vicente Sorlí Guerola

Francisco Antón García



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA [è 人]  
Facultat de Medicina i Odontologia