

Tesis Doctoral

Presentada por:

Elena Herrero Selma, licenciada en Medicina

Dirigida por:

Bernardino Roca Villanueva, profesor asociado del
Departamento de Medicina de la Universitat de
València

Título:

**"Impacto de una estrategia educativa
sobre la cumplimentación de la
vacunación contra la gripe"**

Castellón, Julio de 2011
Universitat Jaume I



**UNIVERSITAT
JAUME·I**

Contenido

Agradecimientos	6
Resumen	9
Resumen	10
Objetivos	10
Diseño.....	10
Sujetos.....	10
Intervención	11
Variables del estudio	11
Recogida y procesamiento de datos	11
Resultados	12
Conclusiones	12
Introducción	14
La gripe.....	15
Definición.....	15
Agente etiológico	15
Epidemiología.....	17
Patogenia	21
Clínica	23
Complicaciones.....	25
Diagnóstico y diagnóstico diferencial	28
Tratamiento.....	30
Profilaxis	31
La vacuna de la gripe	32
Elaboración de la vacuna	32
Utilización de la vacuna	34
Eficacia de la vacuna	37
La vacuna de la gripe para la temporada 2011-2012.....	38
El seguimiento de las recomendaciones médicas por la población general..	38
Magnitud del problema de la insuficiente adherencia.....	38
Adherencia a las vacunaciones.....	40
Intervenciones para mejorar la adherencia a la vacunación de la gripe....	41
Hipótesis y objetivos.....	43
Hipótesis.....	44
Objetivos	44
Principal.....	44
Secundarios.....	44
Método.....	46
Diseño del estudio	47
Ámbito del estudio	47

Personas participantes en el estudio.....	49
Intervención educativa	50
VARIABLES DEL ESTUDIO	53
Consideraciones éticas.....	55
Estadística.....	56
Tamaño de la muestra	56
Estadística descriptiva	56
Análisis comparativos	57
Análisis multivariante.....	57
Nivel de significación.....	57
Programas informáticos utilizados.....	57
Resultados	59
Características de los participantes en el estudio	60
Vacunación de los pacientes	61
Factores relacionados con la cumplimentación de la vacunación.....	63
Consultas al servicio de urgencias del hospital de referencia durante el periodo del estudio	65
Ingresos en el hospital de referencia durante el periodo del estudio.....	67
Morbilidad relacionada con la vacunación.....	70
Discusión.....	71
Características del estudio y de los participantes	72
Los resultados del estudio en el contexto de la literatura existente al respecto	73
Conclusiones	80
Conflictos de interés y financiación.....	82
Conflictos de interés	83
Financiación.....	83
Referencias bibliográficas	85

Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento:

A mi director de tesis, Dr. Bernardino Roca Villanueva, por su generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia científica en un marco de confianza, afecto y amistad, fundamentales para la concreción de este trabajo.

A mis padres, hermanas y tíos, por ayudarme en la logística y enseñarme que la perseverancia y el esfuerzo son el camino para lograr objetivos.

A mis compañeros y amigos por su continuo y afectuoso aliento.

A todos los pacientes del Centro de Salud de "Rafalafena" por colaborar y entender la realización del estudio.

Y por supuesto a Juan por su cariño, comprensión y constante estímulo.

A todos...

"No puede responder otra cosa que gracias y gracias"

(William Shakespeare)

Resumen

Resumen

Objetivos

El objetivo principal de esta tesis doctoral es valorar el impacto de una estrategia educativa sobre la cumplimentación de la vacunación de la gripe. Otros objetivos son: evaluar el índice de vacunación, determinar los factores que se asociación a la cumplimentación de la vacunación, y conocer si la morbilidad y mortalidad prevenible con la vacunación y la posiblemente causada por la vacunación es diferente en los pacientes que han recibido el programa educativo, grupo informado (GI), y los que no, grupo no informado (GNI).

Diseño

Estudio prospectivo abierto comparativo de 2 grupos aleatorizados de igual tamaño.

Sujetos

Pacientes mayores de 60 años, elegidos de modo aleatorio simple en un centro de salud urbano. Se excluye a los pacientes con contraindicaciones para recibir dicha vacunación. El tamaño global de la muestra es de: N = 2402 pacientes.

Intervención

Al GI se le aplica un programa educativo consistente en el envío de una carta personalizada, con un folleto informativo, en el que figura un resumen de las ventajas de la vacunación contra la gripe. El GNI no recibe intervención alguna y sirve de control.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Edad, sexo, trabajador o pensionista, vacunado o no para la gripe estacional en 2009 que es el año del estudio, vacunado o no para la gripe en 2008, facultativo de Atención Primaria responsable, lugar de residencia, y morbilidad y mortalidad relacionadas con la gripe y posiblemente con la vacuna. Todos los datos se recogen de forma anónima de las aplicaciones informáticas de Atención Primaria y Atención Especializada.

Recogida y procesamiento de datos

Se recogen todos los datos desde el 1 de julio de 2009 hasta el 1 de julio de 2010. El procesado y análisis de datos se realiza con los programas Excel 97 y PASW (SPSS) 18.

Resultados

Un total de 1338 participantes (55,7 %) son mujeres. La media aritmética (\pm la desviación estándar) de la edad del global de pacientes es de 70,4 (\pm 7,1) años. Un total de 1891 participantes (78,7 %) son pensionistas. Prácticamente todos los participantes, 2396 (99,8 %) viven en la provincia de Castellón, y la inmensa mayoría de ellos, 2360 (98,2 %), vive en la ciudad de Castellón. En 2009 se vacunan un total de 950 participantes (39,5 %), mientras que en 2008 se habían vacunado un total de 900 de esos mismos participantes (37,5 %) ($P = 0,138$); de los vacunados en 2009, 501 (52,7 %) pertenecen al GI y 449 (47,3 %) pertenecen al GNI ($P = 0,015$). En un análisis multivariante se encuentra una asociación entre la vacunación el año del estudio, y la vacunación el año anterior y pertenecer al GI. La morbilidad relacionada con la gripe y la posiblemente relacionada con la vacunación es similar en los dos grupos del estudio.

Conclusiones

Un programa educativo remitido por correo postal es eficaz para mejorar la cumplimentación de la vacunación contra la gripe, pero sólo de un modo limitado. La vacunación el año anterior es el factor que mejor predice la cumplimentación de la vacunación. Un porcentaje considerable de personas que debería vacunarse de la gripe no lo hace.

Introducción

La gripe

Definición

La gripe es una infección aguda causada por el virus influenza que afecta fundamentalmente a las vías respiratorias altas y bajas, y que con frecuencia ocasiona también sintomatología general, como fiebre, cefalea, mialgias y astenia. Prácticamente cada invierno se producen brotes o epidemias de esta enfermedad, que provocan una considerable morbilidad en la población general y una importante mortalidad en determinados grupos de personas de alto riesgo [1,2].

Agente etiológico

El virus influenza fue aislado por primera vez en 1933 [3]. Pertenece a los Orthomyxoviridae, familia de virus ARN que consta de cinco tipos o géneros: virus influenza A, virus influenza B, virus influenza C, isavirus y thogotovirus, aunque los dos últimos no se consideran causantes de gripe [4].

La asignación a los distintos tipos de virus influenza, A, B o C, se basa en las características antigénicas de la nucleoproteína y la proteína matriz de los virus. El virus influenza A se clasifica a su vez en subtipos, en base a la clase de hemaglutinina (H) y de neuraminidasa (N) que posee. Existen 16 clases de H y 9 clases de N, pero sólo las clases H1, H2, H3, N1 y N2 han producido epidemias de gripe en las personas hasta la actualidad.

Cada cepa del virus influenza A se designa con los datos siguientes: lugar de aparición, número de aislamiento, año de aislamiento y subtipo. Así un ejemplo del mismo sería: virus influenza A/Brisbane/59/2007 (H1N1).

Los virus influenza B y C se denominan de uno modo similar al A, pero en el caso de los virus B y C las variaciones antigénicas de H y N son mucho menos frecuentes y la clasificación en subtipos no se utiliza.

Los virus influenza A y B son los más patógenos para el hombre, y por ello han sido los más estudiados de todos los Orthomyxoviridae. Ambos virus son morfológicamente similares: se trata de partículas de forma esférica pero irregular, que miden 80 a 120 nm de diámetro y poseen una envoltura lipídica, de la cual sobresalen la H y la N.

La H y la N son fundamentales en el ciclo vital del virus influenza. La H es utilizada por el virus para unirse al ácido siálico de los receptores celulares, y de ese modo penetrar en las células. Y por su parte la N actúa degradando los receptores celulares y de ese modo también facilita la penetración del virus en las células. Una vez el virus se ha replicado, la H y la N son igualmente importantes para la salida de los nuevos viriones de las células.

La respuesta inmune frente a la H es la principal responsable de la protección contra la infección por el virus influenza. Mientras que la respuesta inmune frente a la N contribuye a controlar la infección mediante la limitación de la diseminación del virus. La envoltura lipídica del virus influenza A también contiene las proteínas M1 y M2, que tienen la misión de estabilizar la propia envoltura lipídica y facilitar el ensamblaje de nuevos viriones. Los viriones contienen también antígenos de la nucleoproteína, dependientes del genoma

viral, y tres polimerasas, esenciales para la transcripción y la síntesis de ARN viral [5].

El genoma de los virus influenza A y B está formado por ocho segmentos monocatenarios de ARN. Como se trata de un genoma segmentado, las posibilidades de recombinación, y por tanto de aparición de mutaciones, son altas durante la infección. Además, si una misma célula es infectada por dos cepas diferentes del virus, cabe la posibilidad de que se produzca un intercambio de material genético entre ambas, con la consiguiente aparición de una cepa genéticamente nueva del virus.

Epidemiología

La gripe sigue siendo un importante problema de salud pública. Prácticamente cada año se producen brotes o epidemias de gripe en las distintas regiones del mundo, si bien su extensión y su intensidad varían substancialmente de unos casos a otros. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cada año, en todo el mundo, el virus influenza ocasiona unos 1000 millones de casos de gripe, unos 4 millones de gripe grave y unos 400.000 fallecimientos [6]. En cada región concreta del mundo tienden a ocurrir brotes de gripe cada uno a tres años. Y mucho más infrecuentemente ocurren pandemias.

Los brotes más intensos de gripe son producidos por el virus influenza A. Ello es debido, en buena medida, a la gran capacidad de este virus para desarrollar variaciones antigénicas en su H y en su N. Las variaciones antigénicas pueden afectar sólo a la H o bien a la H y a la N, y se clasifican en mayores o menores.

A las mayores se les conoce en la literatura anglosajona como *shifts*, sólo ocurren en el virus influenza A y pueden provocar pandemias. Por su parte a las menores se les conoce como *drifts*, y tienden a causar brotes de menor intensidad que las anteriores.

Según los datos disponibles, el virus influenza A/H1N1 fue el responsable de la pandemia de 1918-1919, que fue la más virulenta de todas las que se tiene cierta información [7]. En la misma se produjeron al menos 50 millones de muertes [8]. El mismo virus fue el predominante en todo el mundo en las décadas siguiente, hasta que en 1957 se produjo un *shift* a H2N2, el cual ocasionó una pandemia que causó decenas de miles de fallecimientos. En 1968 se produjo un nuevo *shift* de H2N2 a H3N2, que también ocasionó una pandemia, pero mucho menos intensa que la anterior. En 1977 se produjo un nuevo *shift* de H3N2 a H1N1, con la consiguiente pandemia, que en este caso afectó especialmente a la población más joven, presumiblemente como consecuencia de que la población nacida antes de 1957 ya había estado expuesta al virus y se encontraba por tanto parcialmente inmunizada frente al mismo.

A partir de 1997, en varios países de Asia y Oriente Medio, se registraron varios cientos de casos de gripe en personas, muchos de ellos graves, producidos por el virus influenza aviar A/H5N1. Prácticamente todos esos casos ocurrieron en sujetos que habían estado en contacto con aves. Por tanto, la transmisión de persona a persona parece poco eficaz con ese tipo de virus. Más esporádicamente se han venido registrando en los últimos años, también en personas, casos leves de gripe producidos por los virus influenza aviar A/H7N7 y A/H9N2. Dado que las personas no están inmunizadas frente a

estos virus influenza aviar, siempre ha existido el temor de que acaben apareciendo cepas de los mismos que se transmitan eficazmente de persona a persona y produzcan una pandemia [9,10].

Sin embargo fue una nueva cepa del virus influenza A H1N1 la que ocasionó una nueva pandemia en 2009. En marzo de ese año aparecieron los primeros casos de gripe producida por el nuevo virus en México, y a lo largo de los meses siguientes la infección se extendió a todo el mundo, de modo que la OMS declaró la situación de pandemia en junio del mismo año [11]. Al virus productor de esta pandemia se le denominó virus influenza A pandémico H1N1/2009, y se pudo comprobar que su genoma procedía de la recombinación de los genomas de dos cepas de virus influenza porcino, una cepa de virus influenza aviar y una cepa de virus influenza humano. Esta modalidad de gripe afectó a centenares de miles de personas y causó la muerte de miles de pacientes en todo el mundo. A diferencia de otras pandemias y de la mayor parte de brotes, los casos graves de esta modalidad de gripe tendían a presentarse en personas jóvenes [12-14].

Se ha comprobado que durante la mayor parte de brotes o epidemias de gripe tan sólo circula un subtipo de virus influenza A, sin embargo desde 1977 hasta la actualidad han circulado simultáneamente los subtipos H1N1 y H3N2, e incluso en algunos brotes se ha añadido a los anteriores el virus influenza B. A partir de 2009 el virus pandémico H1N1/2009 sustituyó a prácticamente todos los otros subtipos H1N1 que habían circulado hasta entonces [15].

Las pandemias proporcionan la mayor evidencia del impacto de la gripe. Sin embargo la morbilidad y la mortalidad de dicha infección en los periodos interpandémicos son también muy importantes. En tales periodos se producen

drifts antigénicos, consecuencia habitualmente de mutaciones en un único punto del genoma del virus. Estas mutaciones tienen lugar casi siempre en alguna de las cinco regiones hipervariables de dicho genoma.

Los brotes o epidemias de gripe típicamente se inician de un modo brusco, alcanzan el máximo de incidencia de casos en dos o tres semanas, y duran unos dos o tres meses, para acabar muchas veces también de un modo brusco. Estos brotes suelen iniciarse con la aparición de casos de la enfermedad en la población infantil, continúan con la aparición de casos en adultos y siguen con el aumento de casos de hospitalización y de fallecimientos por enfermedades respiratorias. El porcentaje de población afectada varía substancialmente de brote a brote, pero generalmente se sitúa en el 10 al 20 %

Los brotes de gripe, en las zonas del mundo con climas templados, ocurren casi exclusivamente en invierno. Sin embargo, en las zonas tropicales ocurren a lo largo de todo el año.

No se sabe dónde y cómo persiste el virus influenza en los periodos interbrotes. El nivel de inmunidad de la población frente a las cepas de virus circulantes es el principal determinante conocido del inicio y desarrollo de los brotes de gripe. Sin embargo no se conocen bien otros factores que deben ser también importantes para la evolución epidemiológica de la enfermedad.

El virus influenza B causa también brotes de gripe, pero generalmente menos extensos y con cuadros clínicos más leves que los que causa el virus influenza A. Ello es debido, al menos es parte, a la menor variabilidad de la H y la N de este virus, comparada con la del virus influenza A.

Por su parte el virus influenza C es escasamente patógeno, y únicamente tiende a causar cuadros leves de gripe. La mayor parte de la población se

encuentra inmunizada contra este virus, lo que indica que las infecciones subclínicas por el mismo son comunes.

La morbilidad y la mortalidad causadas por la gripe son considerables, prácticamente todos los años. No obstante, la mayoría de pacientes que fallecen por esta infección poseen enfermedades crónicas, como neumopatías y cardiopatías, que les hacen especialmente vulnerables. Además, las repercusiones sobre los sistemas sanitarios son en muchos casos también importantes, con incrementos substanciales tanto de los ingresos hospitalarios como de los sobrecostes económicos [16].

Patogenia

Con toda probabilidad el virus influenza se trasmite principalmente a través de aerosoles generados por la tos o los estornudos de los pacientes con gripe, si bien el contagio también es posible de persona a persona, esencialmente a través de las manos, o incluso por medio de fómites. Según estudios experimentales, la transmisión es más eficaz con partículas de aerosoles muy pequeñas, de menos de 10 micras, que con gotículas de mayor tamaño.

La infección por el virus influenza se inicia con el asiento del virus en las vías respiratorias, principalmente en las células ciliadas del epitelio columnar, pero también en otras células, como las alveolares, las de las glándulas mucosas o los macrófagos. En cualquiera de estas células el virus se replica en unas 4 a 6 horas, y los nuevos virus infectan a las células adyacentes, de manera que en pocas horas la infección se ha generalizado por todo el tracto respiratorio. El

periodo de incubación es de 18 a 72 horas, y su duración depende fundamentalmente del tamaño del inóculo viral.

Anatomopatológicamente en la mucosa afectada se observan cambios degenerativos, con granulación, vacuolización, tumefacción y aparición de núcleos picnóticos en las células afectadas. Finalmente estas células se necrosan y se descaman, de manera que en algunas áreas el epitelio columnar es sustituido por un epitelio aplanado metaplásico. La gravedad del cuadro clínico guarda una buena correlación con la cantidad de virus presente en las secreciones respiratorias, lo cual indica que el grado de replicación viral es un factor patogénico relevante [17].

Aunque la gripe se acompaña de una importante sintomatología sistémica, el virus responsable sólo raramente puede detectarse en tejidos diferentes a los del aparato respiratorio, incluida la sangre. Por tanto, se cree que el cuadro clínico sistémico se debe a la acción de diversas citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa, el interferón alfa, la interleucina 6 o la interleucina 15 [18].

La respuesta del huésped a la infección por el virus influenza es muy compleja. En la misma intervienen tanto la inmunidad humoral como la celular, al igual que otros tipos de defensas y diversas citocinas como el interferón. A partir de la segunda semana de la infección pueden detectarse anticuerpos frente al virus en el suero, tanto frente a la H como frente a la N. Los anticuerpos secretorios, predominantemente de tipo IgA, producidos en el propio tracto respiratorio también juegan un papel relevante en la respuesta a la infección. Entre las células que intervienen en la misma respuesta a la infección destacan los linfocitos T citotóxicos y las células *natural killer*.

Unos dos a cinco días después de iniciarse el cuadro clínico el virus deja de estar presente en las secreciones respiratorias, aunque la respuesta inmune en ese momento todavía no está completamente desarrollada [19,20].

Clínica

La mayor parte de las veces la gripe se inicia de un modo brusco con síntomas generales, tales como fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, malestar y síntomas respiratorios, como coriza, irritación faríngea y tos. En muchos casos el inicio es tan abrupto que el paciente refiere exactamente la hora en que comenzó el proceso. No obstante los modos de presentación son muy variados, y van desde cuadros banales y afebriles, consistentes simplemente en una leve sintomatología respiratoria, de inicio brusco o gradual, hasta cuadros muy intensos con una sintomatología general muy acusada, acompañada de un cuadro respiratorio más o menos severo [21].

La mayoría de pacientes que acuden al médico presentan fiebre, que puede oscilar desde 38 hasta 41 °C. La temperatura suele ascender rápidamente el primer día y después suele descender gradualmente a lo largo de los dos o tres días siguientes, aunque no es raro que la fiebre persista hasta una semana. Junto con la fiebre los pacientes suelen percibir cierta sensación de frío, pero los auténticos escalofríos no son frecuentes. La cefalea puede ser frontal o generalizada, y a menudo es particularmente molesta. También tiende a producirse dolor al mover los ojos y fotofobia. Las mialgias pueden afectar a cualquier parte del cuerpo, pero suelen ser especialmente manifiestas en las

piernas y en la región lumbosacra. No es raro que los pacientes con gripe tengan también diarrea.

Los síntomas respiratorios suelen hacerse más manifiestos cuando comienza a mejorar la fiebre y el resto de sintomatología sistémica. Además de la coriza, y la irritación y el dolor faríngeo, son frecuentes la tos irritativa persistente y la quemazón retroesternal.

La exploración física es prácticamente normal en la mayoría de pacientes con gripe no complicada. Tan sólo suelen observarse signos inespecíficos como rubefacción, diaforesis o inyección de las mucosas de las vías respiratorias. En los pacientes jóvenes puede haber adenopatías cervicales. En algunos casos la auscultación pulmonar puede revelar roncus, sibilantes o crepitantes, pero generalmente estos hallazgos no son muy aparentes. Los signos de consolidación pulmonar sugieren la existencia de complicaciones de la gripe. No obstante, mediante pruebas funcionales respiratorias, es frecuente encontrar alteraciones de la ventilación o de la difusión alveolo-capilar, indicativas de una afección pulmonar subclínica.

La gripe no complicada suele curarse en dos a cinco días, y la mayoría de los pacientes están completamente recuperados en una semana. Sin embargo, no es raro que la tos irritativa persista una o dos semanas más. Ocasionalmente, especialmente en ancianos, se presenta una astenia intensa y muy molesta que puede persistir durante unas cuantas semanas [22,23].

Complicaciones

Las complicaciones de la gripe se presentan especialmente en personas de más de 64 años, en pacientes con enfermedades crónicas, como cardiopatías, neumopatías, diabetes mellitus, insuficiencia renal o inmunodeficiencias, en niños menores de dos años, y en mujeres en el segundo o el tercer trimestre del embarazo [24].

Entre las complicaciones pulmonares destaca la neumonía, que puede ser primaria, causada por el propio virus influenza, secundaria, causada por bacterias, o mixta [25].

La neumonía primaria de la gripe es poco frecuente. Se presenta inicialmente como una gripe habitual, pero la sintomatología no remite a los pocos días, sino que persiste e incluso empeora conforme pasa el tiempo, de modo que continúan la fiebre y el resto de síntomas y además aparecen disnea, cianosis y otros signos de insuficiencia respiratoria. Además la tos se vuelve productiva de esputo, generalmente blanquecino, aunque a veces puede ser hemoptoico. A la auscultación pulmonar suele haber crepitantes. Y en la radiografía de tórax aparecen infiltrados intersticiales que pueden generalizarse y hacerse confluentes, hasta causar la imagen típica del síndrome del distrés respiratorio del adulto. En estos casos existe una hipoxia marcada, y en las secreciones respiratorias y en el parénquima pulmonar pueden detectarse altas concentraciones de virus. El examen anatomopatológico del tejido pulmonar afectado muestra una marcada reacción inflamatoria en los septos alveolares con edema e infiltrado de linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y neutrófilos, trombos de fibrina en los capilares alveolares, membranas hialinas eosinofílicas recubriendo los alvéolos y los conductos alveolares, y

hemorragias y necrosis tisular. Esta neumonía primaria ocurre preferentemente, pero no exclusivamente, en pacientes con estenosis mitral y otras cardiopatías, y en mujeres embarazadas.

La neumonía secundaria está producida por bacterias, entre las que destacan *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, todas ellas colonizadoras habituales de la nasofaringe, cuyo poder patógeno es favorecido por los cambios locales producidos en las mucosas de las vías aéreas por el virus influenza. Tiende a ocurrir también en pacientes con cardiopatías, neumopatías o inmunodeficiencias preexistentes, y suele manifestarse como un empeoramiento del cuadro clínico gripal, o bien como un nuevo cuadro de fiebre y sintomatología respiratoria tras dos o tres días de mejoría del cuadro gripal habitual. En este tipo de neumonía son característicos la tos con expectoración purulenta, los signos físicos de consolidación pulmonar y la condensación pulmonar con presencia de broncograma aéreo en las radiografías de tórax. El diagnóstico etiológico es posible con la tinción de Gram y el cultivo del esputo o con los hemocultivos. La respuesta al tratamiento antibiótico suele ser buena, si se instaura pronto.

Probablemente la mayoría de neumonías que ocurren como complicación de la gripe tiene características mixtas de primaria y secundaria. En estos casos los pacientes experimentan un empeoramiento progresivo de su cuadro clínico, con una mejoría transitoria en los primeros días de evolución o no, pero finalmente con manifestaciones típicas de neumonía bacteriana. La exploración física puede poner de manifiesto signos de consolidación pulmonar. En los cultivos de esputo es posible aislar tanto el virus influenza como las bacterias causantes. En las radiografías suelen apreciarse infiltrados difusos o áreas de

condensación. La afección pulmonar en este tipo de neumonía suele ser menos extensa que en la neumonía primaria, y la respuesta al tratamiento antibiótico suele ser buena. Las enfermedades cardíacas y pulmonares crónicas son también un importante factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de neumonía [26].

Otras complicaciones de la gripe a nivel de las vías respiratorias son la sinusitis, la otitis media, la reagudización del asma o de la bronquitis crónica y el empeoramiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Además de las complicaciones respiratorias reseñadas, pueden ocurrir otras complicaciones de la gripe. Entre ellas figura el síndrome de Reye, que ocurre más frecuentemente con la infección por el virus influenza B, aunque también puede ocurrir con el virus influenza A o con el virus varicela-zóster. Este proceso se presenta más comúnmente en niños, y se ha comprobado que la aspirina favorece su aparición. Por ello, en niños con cuadros gripales está claramente desaconsejado el empleo de dicho medicamento. Clínicamente el síndrome de Reye se caracteriza por una degeneración grasa del hígado y una encefalopatía, con la posible afección de otros órganos; se trata de una enfermedad con mal pronóstico [27].

Otra complicación de la gripe es la miositis, que afecta especialmente a las piernas y se caracteriza por la tumefacción muscular, la elevación de las enzimas musculares en el suero y la mioglobinuria. Su patogenia es incierta, pero el virus puede aislarse en los músculos afectados. Ocasionalmente ocurren también miocarditis y pericarditis. Mucho más frecuentes son los cambios electrocardiográficos transitorios e inespecíficos, que generalmente no tienen consecuencias clínicas relevantes [28].

Raramente en pacientes con gripe se presentan diversas complicaciones que afectan al sistema nervioso central, como son la encefalitis, la mielitis transversa o el síndrome de Guillain-Barré. El papel etiológico del virus influenza es incierto en estos procesos [29]. También se han descrito en pacientes con gripe casos de síndrome del shock tóxico, relacionados con infecciones secundarias por *Staphylococcus aureus* o estreptococos del grupo A [30].

Finalmente también es frecuente que la gripe provoque un empeoramiento más o menos irreversible de las enfermedades crónicas, como insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, etc., que suelen presentar los pacientes afectados. En muchos de estos casos se produce el fallecimiento del enfermo.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Durante la fase aguda de la gripe, el virus influenza puede detectarse en las secreciones de las vías respiratorias altas o en el esputo. Es posible aislar el virus, en unas 48 a 72 horas, tanto en cultivos de tejidos como en embriones de pollo. Sin embargo lo más frecuente es realizar el diagnóstico mediante pruebas de detección rápida de N o nucleoproteína, con técnicas inmunológicas o enzimáticas, que tienen una sensibilidad de hasta el 90 % y una especificidad de prácticamente el 100 %. También es posible la detección de ácidos nucleicos virales mediante técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). El tipo de virus influenza, A o B, puede determinarse con técnicas de inmunofluorescencia o de

inhibición de la hemaglutinación, y el subtipo de H puede determinarse también mediante inhibición de la hemaglutinación [14,31].

El diagnóstico mediante serología, con técnicas de inhibición de la hemaglutinación o de fijación de complemento, también es posible, pero requiere comparar dos muestras: una de la fase aguda y otra de 10 a 14 días después, y comprobar que ha existido un incremento de al menos cuatro veces en la titulación. Por tanto, el interés de esta técnica es exclusivamente epidemiológico, ya que únicamente permite efectuar el diagnóstico retrospectivamente [32].

Los resultados de los análisis generales son poco útiles para el diagnóstico de la gripe, ya que suelen reflejar alteraciones inespecíficas. Por ejemplo, el recuento de leucocitos suele ser normal o está ligeramente elevado en la gripe no complicada, y suele estar elevado en determinadas complicaciones como las neumonías bacterianas. No obstante existe una gran variabilidad en ese resultado de unos casos a otros.

En los brotes o epidemias de gripe el diagnóstico simplemente clínico es suficientemente fiable la mayoría de las veces, si la presentación de la infección es típica [33]. Sin embargo los casos esporádicos son difíciles de diferenciar de las infecciones respiratorias producidas por otros microorganismos, como *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, estreptococos del grupo A, adenovirus, virus sincitial respiratorio, rinovirus, coronavirus, etc.

Tratamiento

Los casos de gripe no complicada pueden tratarse sintomáticamente, fundamentalmente con paracetamol. Los salicilatos deben evitarse, especialmente en pacientes menores de 18 años, para evitar el riesgo de síndrome de Reye. En algunos enfermos pueden estar indicados los antitusígenos o los descongestionantes nasales. También se recomienda reposo, y mantener una adecuada hidratación [34].

Existen dos grupos de antivirales con actividad frente al virus influenza: los inhibidores de la neuraminidasa y los adamantanos [35]. Al primer grupo pertenecen oseltamivir, que se emplea por vía oral, zanamivir, que se emplea por vía inhalada, y peramivir, que se emplea por vía parenteral. Los tres poseen actividad frente a los virus influenza A y B, si se comienzan a administrar en los dos primeros días de la enfermedad. Estos fármacos son eficaces para acortar la duración del cuadro clínico de la gripe, y probablemente también para prevenir el desarrollo de neumonías. Sin embargo no está claro su papel en el tratamiento de las neumonías o en la prevención y el tratamiento del resto de complicaciones de la gripe. En general se trata de medicamentos seguros, pero oseltamivir, que es el más utilizado, puede producir náuseas y vómitos, y más raramente síntomas neuropsiquiátricos, sobre todo en niños. Por su parte zanamivir puede desencadenar crisis de broncoespasmo en pacientes asmáticos. Y finalmente peramivir es un fármaco experimental del que todavía no se disponen suficientes datos sobre su seguridad [36].

Al grupo de los adamantanos pertenecen amantadina y rimantadina. Estos fármacos hasta hace pocos años poseían actividad contra el virus influenza A.

Sin embargo las cepas de dicho virus circulantes los últimos años, tanto la H3N2 como la cepa H1N1 causante de la pandemia de 2009, son generalmente resistentes. También es resistente a ambos medicamentos el virus influenza B. Por tanto en la actualidad no se recomienda utilizar los adamantanos en el tratamiento de la gripe [37].

En pacientes con neumonías graves y síndrome de distrés respiratorio del adulto es fundamental el tratamiento intensivo, con soporte respiratorio y hemodinámico, dirigido a mantener una adecuada oxigenación. En las neumonías secundarias también están indicados los antibióticos. La elección de los mismos debe basarse en el Gram o el cultivo del esputo o de otras secreciones respiratorias. Si no se dispone de dichos resultados conviene utilizar antibióticos activos contra las bacterias más frecuentemente responsables.

Profilaxis

La medida fundamental para la prevención de la gripe es la vacunación, como veremos en el siguiente apartado de este texto. En determinados casos también pueden usarse con este objetivo los antivirales que habitualmente se usan en el tratamiento, especialmente oseltamivir o zanamivir. Este tipo de quimioprofilaxis puede usarse en pacientes de alto riesgo que no han sido vacunados, o en situaciones en las que se sabe que la vacunación recibida es ineficaz, debido a cambios antigénicos experimentados por los virus circulantes [15].

Junto con la quimioprofilaxis puede administrarse la vacuna inactivada, ya que la primera no interfiere con la adecuada respuesta inmune a ese tipo de vacuna, e incluso ambas terapias pueden tener una eficacia clínica aditiva. Por el contrario, la administración simultánea de quimioprofilaxis y de la vacuna viva atenuada está desaconsejada, ya que en ese caso no se produce una respuesta inmune adecuada. En general se recomienda no administrar la quimioprofilaxis hasta dos semanas después de la vacuna atenuada, o bien no administrar la vacuna atenuada hasta al menos dos días después de haber acabado la quimioprofilaxis.

Para prevenir el contagio del personal sanitario, especialmente en el medio hospitalario, se recomienda el uso de mascarillas quirúrgicas o bien del tipo N95, aunque por ahora no se tienen suficientes datos sobre la auténtica eficacia de esta medida [38].

La vacuna de la gripe

Elaboración de la vacuna

Desde hace años, para prevenir la gripe estacional se han empleado vacunas trivalentes. Cada dosis se formula a partir de las cepas del virus, o sus correspondientes H, que se estima que circularán en los meses siguientes. Estas cepas pertenecen a tres virus diferentes, que son el virus influenza A H3N2, el virus influenza A H1N1 y el virus influenza B. Dadas las diferencias

estacionales entre el hemisferio norte y el hemisferio sur, el proceso de elaboración de la vacuna de la gripe es diferente para cada uno de ellos. En el hemisferio norte las cepas concretas para la temporada siguiente se seleccionan en febrero. La producción de vacunas inactivadas se inicia con la creación de cepas híbridas de virus, que contienen genes de H y de N de los tres tipos de virus así como de otros genes que facilitan el crecimiento del virus en el medio adecuado, generalmente en huevos. Este proceso suele durar varias semanas, y con frecuencia presenta dificultades, debidas generalmente a la insuficiente adaptación del virus al medio de crecimiento. Más recientemente, para la creación de las cepas de referencia, se ha comenzado a utilizar una tecnología genética, basada en plásmidos, que se está mostrando más fiable y más rápida que la anterior [39].

Independientemente del método utilizado para crear las cepas de referencia, una vez obtenidas estas, y hasta el final del verano siguiente, tiene lugar el proceso de amplificación viral en huevos de pollo embrionados, seguido de su inactivación y purificación. Finalmente las vacunas son formuladas, empaquetadas y distribuidas, para ser utilizadas a principios del otoño, antes de que se produzca el pico estacional de máxima incidencia de gripe, que generalmente ocurre después de diciembre.

Cuando aparecieron los primeros casos de gripe producida por el virus influenza A pandémico H1N1/2009 en la primavera de 2009, los fabricantes de vacunas ya tenían considerablemente avanzado el proceso de producción de la vacuna de la gripe estacional convencional. En ese momento, dada la incertidumbre existente en torno a la evolución de la epidemia, se decidió continuar con el proceso de elaboración de dicha vacuna, y al mismo tiempo

iniciar la producción de una vacuna diferente para el nuevo virus. El proceso de la elaboración de la nueva vacuna se vio forzado por el importante número de casos de gripe que se produjo en todo el mundo durante los meses de agosto y septiembre de ese mismo año. Dicho proceso se vio dificultado por la escasa capacidad de producción de H del nuevo virus, con el consiguiente enlentecimiento en la producción de suficientes dosis de vacuna. Pese a tales dificultades, los esfuerzos dedicados a la creación de la nueva vacuna, permitieron mejorar substancialmente diversos pasos del proceso de elaboración de la misma, como la consecución de cepas de referencia con un crecimiento optimizado, aceleración del proceso de esterilización y obtención de vacunas con mayor potencia [40].

En un futuro próximo se espera mejorar todavía más la producción de esta vacuna con la utilización de cultivos de células de mamíferos, en lugar de huevo. La utilización de este medio permite trabajar con virus nativos, lo cual debe suponer una mayor rapidez y una mayor eficacia en el desarrollo de la vacuna [41]. Otra estrategia que puede permitir mejorar la eficacia en la producción de la vacuna es el empleo de nuevos adyuvantes, con mayor capacidad que los actualmente utilizados para optimizar el proceso de elaboración [42].

Utilización de la vacuna

La vacunación constituye la principal estrategia para la prevención y el control de la gripe. Existen vacunas tanto de virus inactivados como de virus vivos atenuados. Ambos tipos son capaces de prevenir la enfermedad, pero el nivel

de protección que confieren varía substancialmente, dependiendo de la edad del paciente y de su estado de salud basal, así como de la coincidencia o no de los antígenos utilizados para elaborar la vacuna y los de los virus circulantes en los meses siguientes a la vacunación. Por tanto todavía sería deseable obtener vacunas más eficaces, especialmente para pacientes con enfermedades crónicas y ancianos [43].

La vacuna más utilizada es la inactivada, que se administra por vía intramuscular o subcutánea. Cuando los virus utilizados para elaborarla son similares a los virus circulantes, ofrece una protección de más del 50 % de la población vacunada. En la actualidad esta vacuna está altamente purificada y por ello ocasiona muy pocas reacciones. No obstante, alrededor del 5 % de pacientes experimenta malestar general y febrícula durante las horas siguientes a la vacunación, y alrededor de la tercera parte presenta una ligera inflamación en el lugar de la inyección. Como en la elaboración de la vacuna se utiliza el huevo, las personas con alergia al mismo deben desensibilizarse antes de recibir la vacuna o bien no vacunarse.

Las personas con enfermedades agudas que cursan con fiebre, por lo general, no deben vacunarse hasta que los síntomas hayan disminuido. En los pacientes con otras enfermedades agudas y en aquellos que han presentado el síndrome de Guillain-Barré tras vacunaciones previas se aconseja utilizar la vacuna de la gripe con precaución [44].

La vacuna de la gripe que se utilizaba décadas atrás parecía incrementar el riesgo de padecer dicho síndrome de Guillain-Barré. Sin embargo, en la actualidad ese riesgo parece inexistente, y en cualquier caso sería claramente inferior al riesgo de padecer el mismo como consecuencia de sufrir la propia

gripe [45]. Tampoco se ha demostrado que esta vacuna ocasione otros diversos procesos neurológicos, con los que en ocasiones se ha especulado [46].

En los países desarrollados se recomienda administrar la vacuna de la gripe anualmente, a principios o mediados del otoño, a todas las personas que por su edad o por padecer enfermedades crónicas presentan mayor riesgo de sufrir las complicaciones propias de la gripe. También se recomienda la vacuna para quienes estén habitualmente en contacto con las personas de los dos grupos anteriores, como por ejemplo el personal sanitario [44].

En la Comunidad Valenciana, según la normativa vigente [47] la vacuna de la gripe está indicada en los siguientes grupos de riesgo:

- Personas mayores de 60 años.
- Pacientes con enfermedades crónicas cardiovasculares o pulmonares, diabetes mellitus, insuficiencia renal, hemoglobinopatías, o inmunosupresión (incluyendo la originada por fármacos).
- Personas ingresadas en residencias de ancianos o en otros centros.
- Personas que prestan asistencia a enfermos crónicos de cualquier edad.
- Mujeres embarazadas, en el 2º o 3º trimestre.
- Personal sanitario y personas que prestan servicios comunitarios esenciales.
- Niños

Habitualmente se emplea la vacuna inactivada, pero también existe la vacuna de virus vivos atenuados, que se administra por vía intranasal, generalmente a personas sanas mayores de 5 años y menores de 60 años. En personas con

comorbilidad y en mujeres embarazadas no debe emplearse esta última vacuna.

Eficacia de la vacuna

Según los estudios disponibles, la vacuna de la gripe es capaz de reducir la incidencia global de gripe hasta en un 80 %, si se cumplen todas las recomendaciones de la OMS y si es adecuada la correspondencia entre la vacuna utilizada y las cepas circulantes del virus [48,49]. Sin embargo las tasas de reducción de gripe clínicamente aparente son mucho más modestas, ya que se sitúan en torno al 15 %.

Es todavía más limitada la eficacia de la vacuna si se mide con otros indicadores, como la tasa de hospitalización relacionada con la gripe o la incidencia de complicaciones de la enfermedad, ya que los estudios realizados con dichos indicadores han mostrado generalmente resultados poco concluyentes [50,51].

En cuanto a los días de trabajo perdidos como consecuencia de la enfermedad los beneficios de la vacunación son también muy limitados, ya que según los datos disponibles, se estima que con la vacunación únicamente se consigue reducir el tiempo de trabajo perdido, como promedio, en menos de media jornada [52].

La vacuna de la gripe para la temporada 2011-2012

Para la temporada 2011-2012 y para el hemisferio norte la OMS [53]

recomienda una vacuna de la gripe desarrollada a partir de las tres siguientes cepas de virus influenza:

- A/California/7/2009 (H1N1).
- A/Perth/16/2009 (H3N2).
- B/Brisbane/60/2008.

La primera de ellas es similar a las cepas del virus influenza A pandémico H1N1/2009 que ha circulado a partir de 2009.

El seguimiento de las recomendaciones médicas por la población general

Magnitud del problema de la insuficiente adherencia

La mala cumplimentación o insuficiente adherencia a los tratamientos prescritos y a las recomendaciones médicas constituye un importante problema para el sistema sanitario. Esa falta de adherencia tiene importantes implicaciones negativas. Por una parte los pacientes afectados no obtienen todo el beneficio que debieran obtener con el tratamiento prescrito. Y por otra parte el conjunto de la sociedad tiene que soportar gastos económicos

innecesarios y en ocasiones aumento del riesgo de transmisión de enfermedades contagiosas.

Los índices de adherencia varían ampliamente de unos estudios a otros y de unos tipos de tratamientos a otros, pero no es raro que alcancen niveles cercanos al 50 % de los pacientes [54]. Entre las enfermedades con peores índices de adherencia figuran las neumopatías, la diabetes mellitus tipo 2 y los trastornos del sueño. Y entre las enfermedades con mejores índices figuran la infección por el VIH, la artritis, los trastornos digestivos y el cáncer [55]. En general la adherencia es mejor en las enfermedades agudas que en las crónicas, y conforme más duran los tratamientos, peores son los índices de adherencia [56,57].

Entre las principales causas de la falta de adherencia a los tratamientos figuran el simple olvido de tomarlos, la insuficiente información sobre su eficacia o el temor a sus efectos secundarios. De todos modos los determinantes de esa falta de adherencia son complejos y en muchos casos difíciles de concretar, ya que en los mismos no es raro que influyan factores psicológicos, sociales, culturales o económicos, entre otros [56].

Algunas intervenciones para mejorar la adherencia se han mostrado útiles. Sin embargo el problema no es sencillo, ya que muchas otras intervenciones de ese tipo han fracasado totalmente [58]. En definitiva, pese a los avances que se han producido en prácticamente todos los campos de la medicina, los índices de insuficiente adherencia no han mejorado prácticamente nada a lo largo de las últimas décadas. Entre las razones que explican esa falta de mejora en la adherencia figura la ausencia de teorías capaces de explicar suficientemente las motivaciones de la falta de adherencia [59].

Adherencia a las vacunaciones

En lo que a las vacunas se refiere, el problema de la falta de adherencia es similar al del resto de tratamientos y recomendaciones médicas. En la población infantil, el seguimiento de los programas de vacunaciones es aceptable en la mayoría de países desarrollados. Sin embargo, a partir de la adolescencia el seguimiento de los programas existentes desciende drásticamente, circunstancia que generalmente se mantiene en el resto de grupos de edad [60].

Las causas de la falta de adherencia a las vacunaciones no son muy diferentes de las causas de falta de adherencia a los tratamientos en general, pero en el caso de las vacunaciones, la inadecuada información por parte de los pacientes juega un papel fundamental [61].

En el caso de la vacuna de la gripe el problema es similar. Pese a los beneficios que proporciona la vacunación [49], amplias proporciones de las poblaciones en las que está indicada no la reciben [62-64]. Las intervenciones realizadas en la mayoría de regiones del mundo con la finalidad de mejorar los índices de vacunación de la gripe han sido limitadas y han proporcionado resultados dispares, pero en general insuficientes [65]. En concreto, las intervenciones de ese tipo realizadas en España que figuran descritas en la literatura internacional son escasas. Por tanto, parece altamente aconsejable investigar más en este terreno, con la finalidad de encontrar nuevas estrategias que permitan mejorar los índices de vacunación [66].

Intervenciones para mejorar la adherencia a la vacunación de la gripe

Los estudios disponibles han mostrado que las tasas de vacunación contra la gripe están influenciadas por factores relacionados con los propios pacientes, con aspectos administrativos, con actitudes de los trabajadores sanitarios y con circunstancias dependientes de la sociedad.

Las intervenciones para aumentar las tasas de vacunación, según sus características, pueden clasificarse en cuatro tipos:

A. Intervenciones sobre la comunidad. Persiguen el aumento de la percepción por parte de los pacientes de que son propensos a la gripe, el aumento de la toma de conciencia de que la vacuna es efectiva y la reducción de la inquietud sobre sus efectos secundarios. Los métodos para contactar con los pacientes incluyeron tarjetas postales, cartas, cartas personalizadas con folletos educativos o campañas telefónicas.

B. Intervenciones para mejorar el acceso. Incluyen el suministro de más consultorios, mejores horarios, la posibilidad de la vacunación durante las visitas a domicilio, la concertación de visitas a domicilio específicamente destinadas a suministrar la vacunación y la reducción de trámites administrativos.

C. Intervenciones basadas en el profesional sanitario o el sistema. Incluyen la adecuada información para optimizar las creencias personales y las actitudes acerca de la susceptibilidad de los pacientes y de los mismos profesionales hacia la gripe, especialmente en relación con la efectividad y la seguridad de la vacunación.

D. Intervenciones sociales. Incluyen políticas gubernamentales y programas de vacunación con objetivos basados en el riesgo, la edad, la incentivación de los trabajadores sanitarios para aumentar las tasas de vacunación o lograr metas específicas de vacunación, etc.

Por ahora existe limitada información sobre la eficacia de este tipo de intervenciones, y son necesarios estudios de calidad que los evalúen [65]. Para ello diseñamos el presente estudio, que pretende evaluar una intervención educativa sobre la comunidad.

Hipótesis y objetivos

Hipótesis

Un sencillo programa educativo, consistente en una breve explicación escrita sobre las características la gripe y la eficacia de la vacuna para prevenirla, remitida por correo a cada persona, es eficaz para aumentar el índice de vacunación para la gripe.

Objetivos

Principal

Comprobar si el programa educativo es realmente eficaz para incrementar el índice de vacunación para la gripe.

Secundarios

Conocer el índice da vacunación en un centro de salud de la ciudad de Castellón de la Plana.

Determinar los factores que se asocian a la cumplimentación de la vacunación.

Determinar si existe alguna asociación entre la falta de vacunación y el riesgo de ingreso hospitalario global, o particular de alguna enfermedad, a lo largo de los siete meses siguientes a la vacunación.

Determinar si existe alguna asociación entre la vacunación para la gripe y el riesgo de ingreso hospitalario a lo largo de los diez días siguientes a la vacunación.

Método

Diseño del estudio

La presente tesis doctoral se basa en un estudio controlado y aleatorizado, para evaluar la eficacia de una intervención educativa en la cumplimentación de la vacunación de la gripe. Las personas participantes se distribuyen en dos grupos, a uno de ellos se le aplica un programa educativo y el otro actúa como control.

Debido a sus características, se trata de un estudio abierto para los participantes, pero ciego para el personal sanitario encargado de la atención de los participantes.

Ámbito del estudio

El estudio se realiza en el Centro de Salud Rafalafena (Figura 1), de la ciudad de Castellón de la Plana, perteneciente a la Agencia Valenciana de Salud (AVS) de la Conselleria de Sanidad de la Comunidad Valenciana. Dicho centro está situado en el distrito 12003 de la ciudad (Figura 2), y según datos de 2006 atiende a una población total de 32.306 habitantes [67]. En el mismo prestan sus servicios 15 facultativos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria y cinco facultativos especialistas en Pediatría.

La autora de esta tesis doctoral es médico residente de Medicina Familiar y Comunitaria de dicho centro de salud durante la realización del presente estudio.



Figura 1. Centro de Salud Rafalafena.



Figura 2. Situación del Centro de Salud Rafalafena en la ciudad de Castellón.

Personas participantes en el estudio

Participan en el estudio los pacientes de un total de trece consultas de médicos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria del centro de salud arriba referido, elegidos aleatoriamente, mediante un programa informático. Se incluye en el estudio a todas las personas de dichas consultas que han

cumplido 60 o más años el primer día de la campaña de vacunación de la gripe estacional del año 2009, es decir, el día 28 de septiembre de dicho año.

Se excluyen del estudio los pacientes con antecedentes de alergia al huevo y aquellos con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas posteriores a una vacunación antigripal previa.

Para la selección y la exclusión de pacientes se utiliza la aplicación informática Abucasis II, que es el sistema que habitualmente se emplea en el control y seguimiento de los pacientes de todos los centros de Atención Primaria de la AVS [68].

El total de pacientes del estudio se divide en dos grupos de igual tamaño de modo aleatorio, por medio de un programa informático.

Intervención educativa

A cada una de las personas de uno de los grupos (grupo informado, -GI-), los primeros días del mes de septiembre de 2009, se le remite por correo postal, mediante una carta ordinaria, un folleto educativo, en formato DIN A4, en el que se describen las características clínicas básicas de la gripe, y se resaltan la eficacia y la seguridad de la vacunación contra dicha enfermedad (Figura 3). Dicho folleto es elaborado por la autora de la presente tesis doctoral y por el director de la misma, siguiendo las recomendaciones de los Centers for Disease Control and Prevention [69] y la Conselleria de Sanidad de la Comunidad Valenciana [70].

A las personas del otro grupo (grupo no informado, -GNI- o control) no se les aplica intervención alguna.

Los facultativos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria responsables de los pacientes están informados sobre la realización del estudio pero no reciben información alguna sobre el resultado de la aleatorización y por tanto desconocen si sus pacientes han recibido la intervención educativa o no.

Le recomendamos la vacuna de la gripe.

La gripe está causada por un virus y aparece en forma de epidemias, principalmente en invierno. Causa fiebre alta, dolores musculares, dolor de cabeza y de garganta, malestar general, obstrucción nasal y tos seca. Otros virus pueden producir los mismos síntomas.

La gripe suele curarse, incluso sin tratamiento, **en una semana**. Pero en algunos casos produce complicaciones graves, como neumonías.

La vacuna antigripal es muy eficaz para prevenir la gripe. Está indicada en las personas de más de 60 años, en las que tienen enfermedades crónicas del corazón, los bronquios, los riñones, etc., en las que tienen diabetes y en las que tienen disminuidas las defensas naturales del organismo por otras causas.

**INICIO DEL PROGRAMA DE VACUNACIÓN DE LA
GRIPE:**

28 de septiembre de 2009

¡¡INFÓRMESE
EN SU
CENTRO DE SALUD!!



PROTÉJASE
Y EVITE
COMPLICACIONES

Grupo de Estudio de la Gripe
Dra. E. Herrero (Centro de Salud Rafalafena)
Dr. B. Roca (Hospital General de Castellón)

Figura 3. Copia del folleto educativo sobre la vacunación de la gripe utilizado en el estudio.

Variables del estudio

De cada paciente se obtienen los siguientes datos, todos los cuales constituyen las variables del estudio: grupo al que pertenece (GI o GNI), género (varón o mujer), edad el día del inicio de la campaña de vacunación de la gripe estacional de 2009, trabajador activo o pensionista, código del facultativo especialista en Medicina Familiar y Comunitaria al que está asignado, distrito de la ciudad de Castellón o bien localidad o provincia en la que reside habitualmente, recibe la vacuna de la gripe estacional durante el periodo de la campaña de vacunación de 2009 (28 de septiembre al 13 de noviembre, Fig. 4) o no, semana en la que recibe dicha vacunación, había recibido la vacuna de la gripe estacional en 2008 o no, acude al servicio de urgencias o ingresa en el hospital de referencia (Hospital General de Castellón) en el periodo que va desde el día del inicio de la campaña de vacunación de la gripe estacional de 2009 hasta el 30 de abril de 2010 o no, y en su caso motivo por el que acude a urgencias o por el que ingresa (patología respiratoria, patología cardíaca, patología cardiovascular no cardíaca, otra patología médica, patología quirúrgica u otras causas).

Los datos personales y los datos relacionados con las vacunaciones se obtienen de la aplicación informática Abucasis II [68], y los datos relacionados con las visitas a urgencias y los ingresos hospitalarios se obtienen de la base de datos CMBD del Hospital General de Castellón, basada en la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión, Modificación Clínica (CIE 9 - MC) [71].

No se incluye ninguna variable relacionada con la gripe pandémica de 2009, cuya campaña de vacunación tiene lugar del 16 de noviembre al 20 de diciembre del mismo año del estudio.



Figura 4. Cartel de la campaña de vacunación de la gripe estacional del año 2009 de la Comunidad Valenciana.

Consideraciones éticas

El presente estudio se realiza siguiendo las recomendaciones y los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964, y actualizaciones posteriores, en relación con la investigación médica que se lleva a cabo con la participación de personas [72].

Los datos identificativos de los participantes no son utilizados en ninguna de las fases del estudio. En una primera fase del estudio, para obtener los datos de las distintas variables, se utiliza el número del sistema de información poblacional (SIP). Una vez obtenidos todos los datos necesarios, el número SIP de cada paciente es sustituido por un código, de modo que en los distintos análisis de los datos no es posible la identificación de los participantes.

El proyecto del presente estudio es aprobado por el Comité de Investigación Clínica (CIC) del Departamento de Salud de Castellón.

Estadística

Tamaño de la muestra

Para calcular el tamaño de la muestra de participantes en el estudio se tienen en cuenta: a) el porcentaje de personas vacunadas para la gripe en 2008, en el mismo centro de salud y en las mismas consultas que se utilizan en el presente estudio, y b) los resultados obtenidos en estudios similares al presente, en los que se evalúa la eficacia de diversas intervenciones para mejorar la cumplimentación de la vacunación de la gripe [65].

En base a ello se estima que con la intervención llevada a cabo en nuestro estudio se puede producir un incremento en el porcentaje de personas vacunadas de al menos el 5 % (del 37,5 % al 42,5 %). Con lo cual calculamos que necesitamos una muestra de 1187 participantes en cada uno de los dos grupos para obtener un nivel de significación de $P = 0,05$ de una cola, con una potencia del 80 %.

Estadística descriptiva

Para resumir las variables discretas se utilizan los valores absolutos y las frecuencias. Y para resumir las variables continuas se utilizan la media aritmética y la desviación estándar, si poseen una distribución normal, o la mediana y el rango intercuartil, si poseen una distribución que no es normal.

Análisis comparativos

Para comparar variables discretas se utiliza la prueba ji cuadrado (χ^2). Para comparar variables continuas se utilizan la prueba t de Student para muestras independientes o pareadas, cuando se trata de variables con distribución normal, o la prueba U de Mann-Whitney, la prueba Wilcoxon de rangos asignados o la prueba de Kruskal-Wallis H cuando se trata de variables con distribución que no es normal.

Análisis multivariante

Para determinar los factores que se asocian a la cumplimentación de la vacunación de la gripe se efectúa una regresión logística. La propia cumplimentación o no de la vacunación es la variable dependiente y el resto de variables más representativas del estudio son las variables independientes o predictores.

Nivel de significación

En todos los análisis de datos del estudio se utiliza un nivel de significación de $P < 0,05$, de una cola, cuando se posee una hipótesis unidireccional sobre los resultados, o de doble cola, cuando no se posee dicha hipótesis.

Programas informáticos utilizados

Para la recogida y la primera parte del procesado de datos se utiliza el programa Microsoft Excel 2007. Para la segunda parte del procesado y para el

análisis de los datos se emplea el programa estadístico PASW (SPSS) 18. En ambos casos la licencia utilizada pertenece al Departamento de Salud de Castellón.

Resultados

Características de los participantes en el estudio

Se incluye en el estudio a un total de 2402 pacientes. Se obtienen los datos completos de todas las variables, excepto de “trabajador activo o pensionista”, de la que se dispone el dato de 2241 pacientes (93,0 %), y de “código del facultativo especialista en Medicina Familiar y Comunitaria al que está asignado”, de la que se dispone el dato de 2125 pacientes (88,5 %). No se tiene constancia de que haya pacientes del GI que no hayan recibido correctamente el folleto educativo del estudio. No se excluye a ningún paciente por tener alergia al huevo o por haber padecido previamente síndrome de Guillain-Barré.

Un total de 1338 participantes (55,7 %) son mujeres. La media aritmética (\pm la desviación estándar) de la edad del global de pacientes es de 70,4 (\pm 7,1) años, mientras que la mediana (y el rango intercuartil) de la misma variable es de 69 (64-76) años. Un total de 1891 participantes (78,7 %) son pensionistas. Prácticamente todos los participantes, 2396 (99,8 %) viven en la provincia de Castellón; la inmensa mayoría de ellos, 2360 (98,2 %), vive en la ciudad de Castellón; y la mayor parte de ellos, 1683 (70,1 %), vive en el distrito 12003 de dicha ciudad. En la Tabla 1 se resumen, entre otros datos, las características de los participantes en el estudio, separadas para el GI y para el GNI; como puede comprobarse, no hay diferencias entre ambos grupos en dichas características.

El facultativo especialista en Medicina Familiar y Comunitaria con mayor número de participantes en el estudio es el que tiene el código "M" y al mismo pertenecen 268 (11,2 %) pacientes. Mientras que el facultativo con menor número de participantes en el estudio es el que tiene el código "H" y al mismo pertenecen 105 (4,4 %) pacientes. Un total de 277 pacientes (11,5 %) no tiene asignado ningún facultativo concreto.

Vacunación de los pacientes

En 2009 se vacunan un total de 950 participantes (39,5 %), mientras que en 2008 se habían vacunado un total de 900 de esos mismos participantes (37,5 %) ($P = 0,138$); 752 pacientes (31,3 %) se vacunan los dos años.

En la Figura 5 aparece el número de pacientes vacunados en las distintas semanas del periodo correspondiente a la campaña de vacunación de la gripe estacional de 2009. Un total de 49 pacientes (5,1 %) recibe la vacunación fuera de dicho periodo.

En la Tabla 1, entre otros datos, se resumen los resultados relacionados con la vacunación de los participantes en el estudio, separados para el GI y el GNI.

Como puede comprobarse no hay diferencia entre ambos grupos en el porcentaje de pacientes vacunados en 2008, pero sí que hay diferencia en el porcentaje de pacientes vacunados en 2009, que es mayor en el GI. Como puede deducirse de los datos de la misma tabla, el 41,7 % de los pacientes del GI, frente al % 37,4 % de los pacientes del GNI, recibe la vacuna de la gripe en

2009. Ello supone una diferencia de 52 pacientes entre el GI y el GNI, es decir, un incremento de 11,6 % en el GI comparado con el GNI. Ello significa que es necesario enviar 23 cartas con el programa educativo para conseguir que se vacune una persona adicional. Si se comparan los datos del estudio con los de 2008, puede observarse como en el GI se produce un incremento de 43 pacientes vacunados (9,4 %), mientras que en el GNI se produce un incremento de 7 pacientes (1,6 %) ($P < 0,001$).

Tabla 1. Comparación de las características de los pacientes y de la cumplimentación de la vacunación en los dos grupos del estudio *.

	GI	GNI	P
Participantes	1201 (50)	1201 (50)	--
Género, mujer	667 (49,9)	671 (50,1)	0,869
Edad, años			
Media y DE	70,6 ± 7,1	70,3 ± 7,1	0,253
Mediana y RIC	69 (64-76)	69 (64-76)	0,237
Pensionista	945 (50,0)	946 (50,0)	0,960
Vive en el distrito 12003	842 (50,0)	841 (50,0)	0,964
Vive en Castellón ciudad	1180 (50,0)	1180 (50,0)	1,000
Vacunado en 2008	458 (50,9)	442 (49,1)	0,500
Vacunado en 2009	501 (52,7)	449 (47,3)	0,015

* Los datos expresados corresponden a número (y porcentaje) de pacientes, salvo cuando se especifica algo diferente; GI, grupo informado; GNI, grupo no informado; DE, desviación estándar; RIC, rango intercuartil.

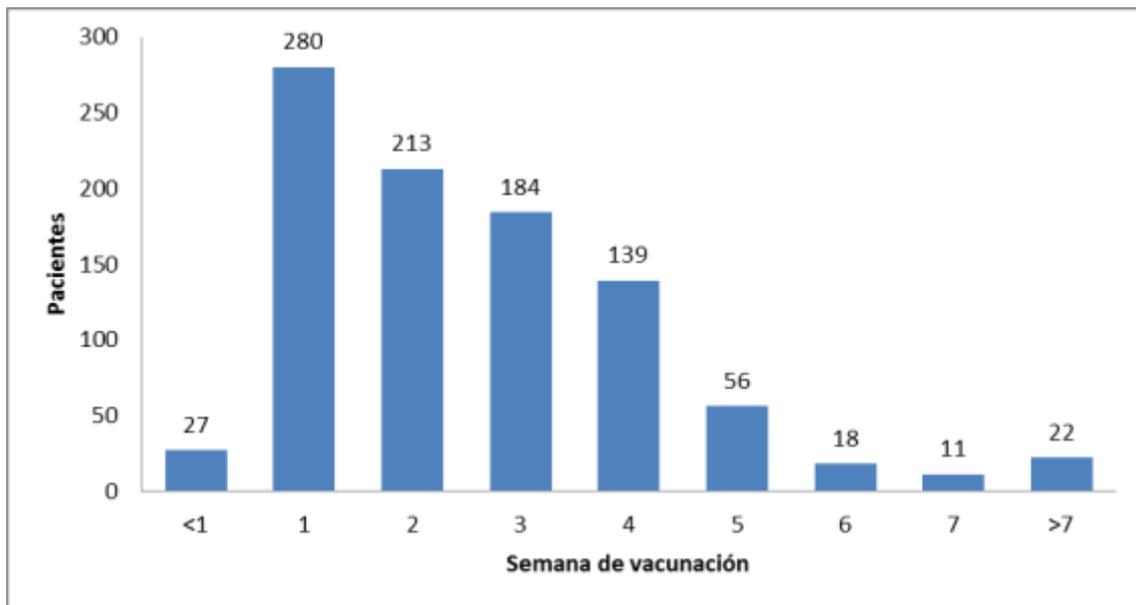


Figura 5. Número de pacientes vacunados en cada una de las siete semanas de la campaña de vacunación de 2009, así como en las semanas previas (<1) y en las semanas posteriores (>7).

Factores relacionados con la cumplimentación de la vacunación

Se realiza un análisis de regresión logística para evaluar la posible asociación de las variables: vacunado o no el año anterior al del estudio, género, edad, pertenencia al GI y lugar de residencia en la ciudad de Castellón o no (variables independientes) con la cumplimentación o no de la vacunación de la gripe en el año 2009 (variable dependiente). El test del modelo completo

resulta estadísticamente significativo, $P < 0,001$, lo cual indica que las variables independientes sirven para predecir la variable dependiente. La variación en la variable dependiente explicada por las variables independientes es moderada, con un test de Cox & Snell de $R^2 = 0,407$ y un test de Nagelkerke de $R^2 = 0,552$. La predicción de la cumplimentación de la vacunación es correcta para el 89,8 % de los participantes que no se vacunan y del 79,2 % de los que sí que se vacunan. La Tabla 2 muestra los coeficientes de regresión, el test Wald, el nivel de significación del test Wald, la odds ratio y el intervalo de confianza de la odds ratio de cada variable independiente. Como puede comprobarse, la cumplimentación de la vacunación es mayor en las personas vacunadas el año anterior y en las que pertenecen al GI.

Tabla 2. Análisis de regresión logística para evaluar la posible asociación de las variables independientes con la cumplimentación o no de la vacunación de la gripe en el año 2009.

Variable independiente	B	Wald	P de Wald	Odds ratio	IC del 95 %
Vacunado en 2008	3,473	816,968	0,000	32,226	25,398 - 40,891
Género hombre	0,064	0,294	0,588	0,938	0,745 - 1,182
Edad	0,013	2,369	0,124	1,013	0,996 - 1,030
Pertenece al GI	0,273	5,447	0,020	1,314	1,045 - 1,652
Vive en Castellón	0,033	0,005	0,942	1,033	0,426 - 2,509

B, coeficiente de regresión; IC, intervalo de confianza; GI, grupo informado.

Cumplimentan la vacunación el 46,0 % de los pensionistas, frente al 15,7 % de los que no son pensionistas ($P < 0,001$). El porcentaje de pacientes vacunados perteneciente a cada uno de los facultativos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria oscila desde un máximo del 62,6 % para el facultativo con el código "C" hasta un mínimo del 34,1 % para el facultativo con el código "L" ($P < 0,001$); ese porcentaje es tan sólo del 4,0 % en los pacientes que no tienen ningún facultativo concreto asignado en la base de datos que se utiliza en el estudio.

Consultas al servicio de urgencias del hospital de referencia durante el periodo del estudio

Desde el inicio de la campaña de vacunación de 2009 hasta el 30 de abril de 2010, 291 participantes en el estudio (12,1 %) acuden un total de 487 veces al servicio de urgencias del hospital de referencia; 86 pacientes (3,6 % del total) acuden dos o más veces, y 15 pacientes (0,6 %) acuden seis o más veces. Los motivos de consulta son los siguientes: patología respiratoria 51 consultas (10,5 %), patología cardíaca 38 (7,8 %), patología vascular 40 (8,2 %), otra patología médica 201 (41,3 %), patología quirúrgica 135 (27,7 %) y otros motivos de consulta 22 (4,5 %).

De los 291 pacientes que acuden al servicio de urgencias 151 (6,3 % del total de participantes) son del GI y 140 (5,8 %) del GNI ($P = 0,494$). De las 487 consultas a dicho servicio 236 (48,5 %) corresponden a pacientes del GI y 251

(51,5 %) a pacientes del GNI; el número de consultas por paciente es de 0,20 y de 0,21 respectivamente para ambos grupos ($P = 0,446$). En la Tabla 3 se comparan los datos de los dos grupos del estudio, en lo que se refiere a consultas al servicio de urgencias por la patología más probablemente prevenible con la vacunación de la gripe. En la Tabla 4 se comparan los datos de los pacientes vacunados en 2009 con los de los no vacunados ese mismo año, en lo que se refiere a consultas al servicio de urgencias por la patología más probablemente prevenible con la vacunación de la gripe y por otra patología. Curiosamente los pacientes vacunados consultan más que los no vacunados.

Tabla 3. Comparación de los motivos de consulta al servicio de urgencias del hospital de referencia de los pacientes de los dos grupos del estudio.

	GI	GNI	P
Participantes que consultan a urgencias	151 (51,9)	140 (48,1)	--
Consultas por patología respiratoria *	23 (45,1)	28 (54,9)	0,360
Consultas por patología respiratoria o cardíaca *	36 (40,4)	53 (59,6)	0,060

GI, grupo informado; GNI, grupo no informado. * Los datos expresados corresponden a número de consultas (y porcentaje para cada tipo de consulta).

Tabla 4. Comparación de los motivos de consulta al servicio de urgencias del hospital de referencia de los pacientes vacunados en 2009 y los pacientes no vacunados el mismo año.

	Vacunados	No vacunados	P
Total de participantes	950	1451	--
Participantes que consultan a urgencias *	144 (15,2)	147 (10,1)	< 0,001
Consultas por patología respiratoria *	26 (2,7)	25 (1,7)	0,092
Consultas por patología respiratoria o cardiaca *	43 (4,5)	46 (3,2)	0,085
Consultas por cualquier motivo *	259 (27,3)	228 (15,7)	< 0,001

* Los datos expresados corresponden a número de participantes o consultas (y porcentajes de participantes o consultas en relación con el número total de participantes).

Ingresos en el hospital de referencia durante el periodo del estudio

Desde el inicio de la campaña de vacunación de 2009 hasta el 30 de abril de 2010, 104 participantes en el estudio (4,3 %) ocasionan un total de 125 ingresos en el hospital de referencia; 15 pacientes (0,6 del total) ocasionan dos o más ingresos cada uno de ellos, y 1 paciente (0,0 %) ocasiona cuatro ingresos. Los motivos de ingreso son los siguientes: patología respiratoria 13 ingresos (10,4 % de los ingresos), patología cardiaca 19 (15,2 %), patología vascular 16 (12,8 %), otra patología médica 40 (32,0 %), patología quirúrgica 35 (28,0 %) y otros motivos de ingreso 2 (1,6 %).

De los 104 pacientes que ocasionan ingresos 51 (2,1 % del total) son del GI y 53 (2,2 %) del GNI ($P = 0,841$). De los 125 ingresos que se producen, 59 (47,2 %) corresponden a pacientes del GI y 66 (52,8 %) a pacientes del GNI; el número de ingresos por paciente es de 0,04 y 0,05 respectivamente para ambos grupos ($P = 0,520$). En la Tabla 5 se comparan los datos de los dos grupos del estudio, en lo que se refiere a ingresos hospitalarios por la patología más probablemente prevenible con la vacunación de la gripe.

En la Tabla 6 se comparan los datos de los pacientes vacunados en 2009 con los de los no vacunados ese mismo año, en lo que se refiere a ingresos hospitalarios por la patología más probablemente prevenible con la vacunación de la gripe y por otra patología.

La mediana (y el rango intercuartil) de la duración de los ingresos es de 5 (2-10) días para el GI y de 6,5 (3-12) días para el GNI ($P = 0,095$). Durante el ingreso fallecen cuatro pacientes; uno de ellos del GI y tres del GNI; uno de ellos vacunado en 2009 y tres no vacunados ese año. Tres de los pacientes fallecen por neoplasias y uno por accidente vascular cerebral.

Tabla 5. Comparación de los motivos de ingreso en el hospital de referencia de los pacientes de los dos grupos del estudio.

	GI	GNI	P
Participantes que ingresan	51	53	--
Ingresos por patología respiratoria *	5 (38,5)	8 (61,5)	0,357
Ingresos por patología respiratoria o cardíaca *	13 (40,6)	19 (59,4)	0,256

GI, grupo informado; GNI, grupo no informado. * Los datos expresados corresponden a número de consultas (y porcentaje para cada tipo de consulta).

Tabla 6. Comparación de los motivos de ingreso en el hospital de referencia de los pacientes vacunados en 2009 y los pacientes no vacunados el mismo año.

	Vacunados	No vacunados	P
Total de participantes	950	1451	--
Participantes que ingresan *	44 (4,6)	60 (4,1)	0,559
Ingresos por patología respiratoria *	5 (0,5)	8 (0,5)	0,933
Ingresos por patología respiratoria o cardíaca *	13 (1,4)	19 (1,3)	0,902
Ingresos por cualquier motivo *	51 (5,3)	74 (5,1)	0,772

* Los datos expresados corresponden a número de participantes o de ingresos (y porcentajes de participantes o de ingresos en relación con el número total de participantes).

Morbilidad relacionada con la vacunación

Únicamente uno de los pacientes vacunados en 2009 (0,1 %), perteneciente al GNI, ingresa en el hospital de referencia dentro de los 10 diez días siguientes a haber recibido la vacunación. Dicho ingreso se debe a una neoplasia pancreática, es decir, a patología médica general (no respiratoria, ni cardíaca, ni cardiovascular).

Un total de siete de los pacientes vacunados en 2009 (0,6 %) acude al servicio de urgencias del hospital de referencia dentro de los 10 diez días siguientes a haber recibido la vacunación; cuatro de ellos pertenecen al GI y tres al GNI. Cinco de esos pacientes acude por patología quirúrgica y dos por patología médica no respiratoria, ni cardíaca, ni vascular: uno de ellos por una gastroenteritis leve y otro por una epigastralgia también leve.

Discusión

Características del estudio y de los participantes

El presente es uno de los estudios controlados y aleatorizados más amplios llevados a cabo, a nivel internacional, para evaluar la eficacia de las intervenciones destinadas a mejorar la cumplimentación de la vacunación contra la gripe [65]. Además, a la vista del resultado obtenido en una búsqueda realizada en la base de datos Medline, a través de PubMed, disponible en la página web de Internet <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, con la estrategia de búsqueda “Spain AND influenza AND vaccine AND (compliance OR adherence)” el presente estudio es el más amplio de ese tipo de los realizados en España.

La utilización de una muestra de gran tamaño, junto con la disponibilidad de todos los datos de la gran mayoría de variables, son importantes fortalezas de nuestro estudio, que permiten realizar cálculos precisos y obtener conclusiones fiables.

Aunque no se tiene constancia de que haya pacientes del GI que no hayan recibido correctamente el folleto educativo del estudio, es de suponer que a una parte de los destinatarios no le haya llegado, por errores en la dirección de correo, por cambios de domicilio, o por otros motivos. Por ello, cabe interpretar que las diferencias encontradas entre el GI y el GNI, en lo referente a consecuencias de la intervención educativa, es muy probable que estén infravaloradas, y que por tanto en la realidad sean mayores.

En cuanto a las características de los participantes en el estudio predominan las mujeres, si bien en un porcentaje que es idéntico al del predominio de este género en la población general española del mismo grupo de edad, situado en torno al 56 %, según datos oficiales [73]. Por otro lado, la gran mayoría de participantes son pensionistas, como cabe esperar por los criterios de inclusión utilizados en el estudio. Y prácticamente todos los participantes residen en la ciudad de Castellón. No hay diferencias en estas variables entre el GI y el GNI. El porcentaje de pacientes perteneciente a cada uno de los cupos de facultativos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria que participan en el estudio varía substancialmente. Ello, junto con la no disponibilidad de todos los datos de esa variable, limitan substancialmente su utilidad, y por ese motivo la misma no es utilizada en la mayor parte de cálculos realizados.

Los resultados del estudio en el contexto de la literatura existente al respecto

El porcentaje global de pacientes de nuestro estudio vacunados en 2009 es algo inferior al 40 %, y sólo ligeramente superior al del año anterior. Este porcentaje contrasta con el de otros estudios españoles, en los que se refieren porcentajes de personas vacunadas substancialmente mayores [74-77]. Uno de esos estudios, al igual que el nuestro, está realizado en la provincia de Castellón, y en el mismo se señala un porcentaje de personas vacunadas del 70 %; no obstante, éste estudio está realizado hace unos 12 años y recoge

datos de personas mayores de 65 años [78], y no mayores de 60 años, como en nuestro caso. De todos modos, es necesario tener en cuenta que los resultados de todos estos estudios están basados en encuestas, realizadas con metodologías diversas, y por tanto sus conclusiones son probablemente menos fiables que las nuestras, basadas en un registro electrónico en el que, según la normativa vigente [79], necesariamente debe recogerse toda la actividad clínica asistencial.

En los distintos países de Europa el porcentaje de pacientes vacunados varía substancialmente de unos casos a otros, pero en general también se señalan índices de vacunación claramente superiores al hallado en nuestro estudio [76,77]. Aunque es importante hacer de nuevo hincapié en que también estos estudios se basan la mayor parte de las veces en encuestas.

En definitiva, nuestros resultados demuestran que una parte substancial de la población de nuestro medio no recibe la vacuna de gripe, y por tanto no se beneficia de la protección que la misma puede proporcionar [44].

Nuestro estudio pone de manifiesto que la mayoría de pacientes se vacunan en las primeras semanas de la campaña de vacunación y que la intensidad de dicha vacunación desciende progresivamente conforme avanza tal campaña. Resulta igualmente llamativo que una pequeña proporción de pacientes se vacuna fuera de la campaña oficial, lo cual sugiere un especial interés por la vacunación en una pequeña parte de la población.

Por otra parte, nuestro estudio demuestra, como hallazgo principal, que un sencillo programa educativo es capaz de mejorar el porcentaje de pacientes vacunados, aunque sólo sea de un modo limitado. Dicha eficacia queda demostrada tanto si se comparan los dos grupos del estudio, aleatoriamente

distribuidos, como si se comparan los resultados del estudio con los datos del año anterior al del estudio.

Existen en la literatura una revisión sistemática [80] y una revisión Cochrane [65], ambas publicadas en 2010 por los mismos autores y referidas a los mismos estudios y datos, en las que se evalúa la eficacia de los diversos tipos de intervenciones que se han aplicado para mejorar los índices de vacunación contra la gripe. En estas revisiones se realiza un análisis exhaustivo de todos los ensayos clínicos aleatorizados publicados en la literatura hasta finales de 2009, referidos a personas mayores de 60 años. Por tanto se trata análisis de estudios diseñados con un objetivo idéntico al del nuestro.

En total se incluye en dichas revisiones un total de 11 estudios publicados entre 1989 y 2008 en los que la intervención, como en nuestro estudio, consiste en el envío de cartas o de tarjetas postales personalizadas con información que pretende favorecer la vacunación. En los mismos, con tales intervenciones, se obtiene un incremento en la tasa global de vacunación que en la mayoría de casos oscila entre el 0 y algo más del 5 %. Por tanto, se trata de resultados en general discretos, similares al obtenido en nuestro estudio.

En esas revisiones se incluye un total de cinco estudios con un número de pacientes superior al del nuestro [81-85]. Pero todos esos estudios se han llevado a cabo en Estados Unidos. Por tanto, nuestro estudio es el más amplio de sus características llevado a cabo fuera de Estados Unidos. Puesto que la diferencia entre los sistemas sanitarios de ambos países es tan grande, nuestro estudio puede aportar una valiosa información, complementaria a la de esos extensos estudios estadounidenses.

En una revisión de las referencias existentes en la base de datos Medline, a través de PubMed, disponible en la página web de Internet <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, con el perfil de búsqueda “(influenza OR flu) AND (vaccine OR vaccination) AND intervention” hemos localizado un estudio adicional [86], publicado después de 2009, controlado y aleatorizado, de características similares al nuestro, llevado a cabo nuevamente en Estados Unidos, en el que se llega a conclusiones también similares a las de nuestro estudio.

En el único estudio español incluido en las revisiones arriba mencionadas [65,80], se aplica una intervención similar a la de nuestro estudio, pero en un grupo de pacientes substancialmente menor [87]. Dicho estudio muestra una alta eficacia de la intervención, que se explica fundamentalmente por la tasa exageradamente baja de vacunación, de tan sólo el 1,9 %, en el grupo de pacientes sobre los que no se aplica intervención. Por tanto este estudio se lleva a cabo en un grupo de personas que probablemente no es muy representativo del global de la población, y por tanto la extrapolación de sus resultados al resto de la población resulta problemática.

En una nueva revisión de las referencias existentes en la base de datos Medline, a través de PubMed, disponible en la página web de Internet <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, con el perfil de búsqueda “(influenza OR flu) AND Spain AND (vaccine OR vaccination)” no hemos localizado ningún otro estudio controlado y aleatorizado de las características del nuestro.

Existen en la literatura otros estudios realizados en España [78,88,89] en los que, con diversas metodologías, se evalúan distintas intervenciones para mejorar las tasas de vacunación, pero se trata de estudios no controlados y no

aleatorizados, como el nuestro. Los resultados obtenidos en estos estudios no añaden conclusiones nuevas a las proporcionadas por los estudios aleatorizados que ya hemos comentado.

En un análisis multivariante encontramos que el principal predictor de cumplimentación de la vacunación es haber recibido la propia vacunación el año anterior. Se trata de una conclusión totalmente coincidente con la de otros estudios [65,80]. Con este análisis multivariante también encontramos una asociación de la cumplimentación de la vacunación con la pertenencia al GI. Lamentablemente no incluimos en este análisis multivariante dos variables importantes del estudio, en concreto el hecho de ser pensionista o no y el facultativo al que está asignado cada paciente, debido a que para esas variables no disponemos de los datos de todos los pacientes.

En un análisis univariante encontramos una asociación entre la cumplimentación de la vacunación y el hecho de ser pensionista. En otros estudios se ha observado también esa misma asociación [65,80].

Por otra parte, en otro análisis univariante encontramos substanciales diferencias en las tasas de vacunación entre los pacientes pertenecientes a los distintos facultativos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria. Ello sugiere que, tal y como han mostrado otros estudios [90], la importancia concedida a la vacunación varía substancialmente de unos profesionales sanitarios a otros, y por tanto pone de manifiesto la necesidad de diseñar programas para mejorar la adherencia a las recomendaciones sobre la vacunación de la gripe en el personal sanitario, ya que programas de este tipo han resultado eficaces [91]. También llama la atención en nuestros resultados la baja tasa de vacunación en los pacientes que no tienen ningún facultativo

concreto asignado; ello puede deberse a que se trate de personas que, por distintos motivos, no hagan uso habitualmente del sistema sanitario público, pese a estar incluidos en el mismo.

Según nuestros resultados, la diferencia obtenida en la tasa de vacunación en el GI respecto al GNI no se traduce en diferencia significativa alguna en la morbilidad relacionada con la gripe, evaluada con la utilización de los servicios asistenciales del hospital de referencia de la población del estudio. No hay diferencias ni en la patología global ni en la patología más probablemente relacionada con las complicaciones de la gripe, tanto en lo referente a la patología atendida en urgencias como en la atendida en las unidades de hospitalización.

Ello es claro reflejo de la limitada eficacia de la vacunación para prevenir la gripe [51] y particularmente para prevenir las complicaciones de la gripe, como han puesto de manifiesto numerosos estudios [52,89,92-95]. Para corroborar nuestros resultados, existe además un estudio de casos y controles, llevado a cabo en nuestro mismo departamento de salud de la provincia de Castellón, en el que tampoco se ha encontrado influencia alguna de la vacunación contra la gripe estacional en la tasa de hospitalización [50].

Debe tenerse en cuenta que la morbilidad y la mortalidad que se analiza en el presente estudio puede guardar relación no sólo con la gripe estacional, sino también con la gripe pandémica, que ocurre el mismo año del estudio. No obstante, dada la asignación aleatoria de los pacientes a los dos grupos del estudio, puede asumirse que dicha circunstancia no provoca sesgo significativo alguno en nuestros resultados.

Nuestros resultados también muestran la aparente paradoja de que los pacientes vacunados el año del estudio acuden más frecuentemente al servicio de urgencias del hospital de referencia que los pacientes no vacunados. Ahora bien, este dato es poco valorable ya que el estudio no está diseñado para evaluar este aspecto, y son varios los sesgos que pueden explicar esta diferencia. En cuanto a la tasa de hospitalizaciones no hay diferencia entre los pacientes vacunados y los no vacunados.

Tampoco encontramos diferencia entre el GI y el GNI en la duración de los ingresos hospitalarios, ni en el número o las causas de fallecimiento durante la hospitalización.

Finalmente tampoco encontramos en nuestro estudio diferencia entre el GI y el GNI en lo referente a posibles complicaciones relacionadas con la propia vacunación. Por tanto, nuestro estudio se añade a los numerosos otros que avalan la seguridad de la vacuna de la gripe [95].

Conclusiones

1.- Un porcentaje considerable de personas que deberían vacunarse contra la gripe, no lo hace.

2.- Un sencillo programa educativo remitido por correo postal es eficaz para mejorar la cumplimentación de la vacunación contra la gripe, pero sólo de un modo limitado.

3.- La vacunación el año anterior es el factor que mejor predice la vacunación contra la gripe.

Conflictos de interés y financiación

Conflictos de interés

La autora y el director de esta tesis declaran que no tienen ningún conflicto de interés en relación con el estudio en el que se basa la misma.

Financiación

Para la realización de esta tesis y del estudio en el que se basa la misma no existe financiación específica. Para el envío por correo postal del folleto explicativo de que consta la intervención educativa del estudio se utilizan fondos de la Asociación Valenciana de Estudios Clínicos y Epidemiológicos, entidad sin ánimo lucro número de 593 de Valencia.

Referencias bibliográficas

- [1] Dolin R. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill, 2008.
- [2] Brady RC. Influenza. *Adolesc Med State Art Rev* 2010; 21: 236-50.
- [3] Smith W, Andrewes C, Laidlaw P. A virus obtained from influenza patients. *Lancet* 1933; 2: 66-8.
- [4] Carstens EB. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2009). *Arch Virol* 2010; 155: 133-46.
- [5] Rossman JS, Lamb RA. Influenza virus assembly and budding. *Virology*. 2011; DOI:10.1016/j.virol.2010.12.003.
- [6] Girard MP, Cherian T, Pervikov Y, Kieny MP. A review of vaccine research and development: human acute respiratory infections. *Vaccine* 2005; 23: 5708-24.
- [7] Porrás Gallo MI. Sueros y vacunas en la lucha contra la pandemia de gripe de 1918-1919 en España. *Asclepio* 2008; 60: 261-88.
- [8] Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 15-22.
- [9] Mermel LA. Pandemic avian influenza. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 666-7.
- [10] Gao GF, Shaw PC. The challenges of avian influenza virus: mechanism, epidemiology and control. *Sci China C Life Sci* 2009; 52: 405-6.
- [11] Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ et al. Emergence of a

novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-15.

[12] Patel M, Dennis A, Flutter C, Khan Z. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Br J Anaesth* 2010; 104: 128-42.

[13] Tang JW, Shetty N, Lam TT. Features of the new pandemic influenza A/H1N1/2009 virus: virology, epidemiology, clinical and public health aspects. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 235-41.

[14] Domínguez-Cherit G, Namendys-Silva SA, de la Torre A, Macias AE, Cordova-Villalobos JA. H1N1 Influenza Pandemic of 2009 Compared With Other Influenza Pandemics: Epidemiology, Diagnosis, Management, Pulmonary Complications, and Outcomes. *Curr Infect Dis Rep* 2010; 12: 204-10.

[15] Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Surveill Summ* 2011; 60: 1-24.

[16] Kuster SP, Drews S, Green K, Blair J, Davis I, Downey J et al. Epidemiology of influenza-associated hospitalization in adults, Toronto, 2007/8. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 835-43.

[17] Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, Deleon-Carnes M, Adem P, Bhatnagar J et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol* 2010; 177: 166-75.

[18] Nakamura R, Maeda N, Shibata K, Yamada H, Kase T, Yoshikai Y et al. Interleukin-15 is critical in the pathogenesis of influenza A virus-induced acute lung injury. *J Virol* 2010; 84: 5574-82.

[19] Walker DH. The 2009 H1N1 pandemic adds to our knowledge of influenza pathogenesis. *Am J Pathol* 2010; 177: 13-4.

[20] Guarner J, Falcón-Escobedo R. Comparison of the pathology caused by H1N1, H5N1, and H3N2 influenza viruses. *Arch Med Res* 2009; 40: 655-61.

[21] Nitsch-Osuch A, Kuchar E, Gyrczuk E, Topczewska-Cabanek A, Zycinska K, Wardyn K. Clinical manifestations of influenza caused by A/H1N1v virus among children and teenagers consulted in general practice. *Eur J Med Res* 2010; 15 Suppl 2: 105-7.

[22] Shorman M, Moorman JP. Clinical manifestations and diagnosis of influenza. *South Med J* 2003; 96: 737-9.

[23] Cao B, Li XW, Mao Y, Wang J, Lu HZ, Chen YS et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009; 361: 2507-17.

[24] Knight M, Pierce M, Seppelt I, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P et al. Critical illness with AH1N1v influenza in pregnancy: a comparison of two population-based cohorts. *BJOG* 2011; 118: 232-9.

[25] Van der Sluijs KF, van der Poll T, Lutter R, Juffermans NP, Schultz MJ. Bench-to-bedside review: bacterial pneumonia with influenza - pathogenesis and clinical implications. *Crit Care* 2010; 14: 219.

[26] Belongia EA, Irving SA, Waring SC, Coleman LA, Meece JK, Vandermause M et al. Clinical characteristics and 30-day outcomes for influenza A 2009 (H1N1), 2008-2009 (H1N1), and 2007-2008 (H3N2) infections. *JAMA* 2010; 304: 1091-8.

- [27] Pugliese A, Beltramo T, Torre D. Reye's and Reye's-like syndromes. *Cell Biochem Funct* 2008; 26: 741-6.
- [28] Akritidis N, Mastora M, Baxevanos G, Dimos G, Pappas G. Electrocardiographic abnormalities in patients with novel H1N1 influenza virus infection. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1517-9.
- [29] Sejvar JJ, Uyeki TM. Neurologic complications of 2009 influenza A (H1N1): heightened attention on an ongoing question. *Neurology* 2010; 74: 1020-1.
- [30] Sion ML, Hatzitolios AI, Toulis EN, Mikoudi KD, Ziakas GN. Toxic shock syndrome complicating influenza A infection: a two-case report with one case of bacteremia and endocarditis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 443.
- [31] Stebbins S, Stark JH, Prasad R, Thompson WW, Mitruka K, Rinaldo C et al. Sensitivity and specificity of rapid influenza testing of children in a community setting. *Influenza Other Respi Viruses* 2011; 5: 104-9.
- [32] Lerdsamran H, Pittayawonganon C, Pooruk P, Mungaomklang A, Iamsirithaworn S, Thongcharoen P et al. Serological Response to the 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus for Disease Diagnosis and Estimating the Infection Rate in Thai Population. *PLoS One* 2011; 6: e16164.
- [33] Michiels B, Thomas I, Van Royen P, Coenen S. Clinical prediction rules combining signs, symptoms and epidemiological context to distinguish influenza from influenza-like illnesses in primary care: a cross sectional study. *BMC Fam Pract* 2011; 12: 4.
- [34] Erlikh IV, Abraham S, Kondamudi VK. Management of influenza. *Am Fam Physician* 2010; 82: 1087-95.
- [35] Anónimo. Antiviral drugs for influenza. *Med Lett Drugs Ther* 2011; 53: 1-3.

- [36] Arya V, Carter WW, Robertson SM. The role of clinical pharmacology in supporting the emergency use authorization of an unapproved anti-influenza drug, peramivir. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 587-9.
- [37] Lan Y, Zhang Y, Dong L, Wang D, Huang W, Xin L et al. A comprehensive surveillance of adamantane resistance among human influenza A virus isolated from mainland China between 1956 and 2009. *Antivir Ther* 2010; 15: 853-9.
- [38] Gralton J, McLaws ML. Protecting healthcare workers from pandemic influenza: N95 or surgical masks? *Crit Care Med* 2010; 38: 657-67.
- [39] Hung LH, Tsai PC, Wang CH, Li SL, Huang CC, Lien YY, Chaung HC. Immunoadjuvant efficacy of plasmids with multiple copies of a CpG motif coadministered with avian influenza vaccine in chickens. *Vaccine* 2011; 29: 4668-75.
- [40] Joshi SR, Shaw AC, Quagliarello VJ. Pandemic influenza H1N1 2009, innate immunity, and the impact of immunosenescence on influenza vaccine. *Yale J Biol Med* 2009; 82: 143-51.
- [41] Barrett PN, Berezuk G, Fritsch S, Aichinger G, Hart MK, El-Amin W et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a Vero-cell-culture-derived trivalent influenza vaccine: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; doi: 10.1016/S0140-6736(10)62228-3.
- [42] Ansaldi F, Zancolli M, Durando P, Montomoli E, Sticchi L, Del Giudice G, Icardi G. Antibody response against heterogeneous circulating influenza virus strains elicited by MF59- and non-adjuvanted vaccines during seasons with good or partial matching between vaccine strain and clinical isolates. *Vaccine* 2010; 28: 4123-9.

- [43] Lambert LC, Fauci AS. Influenza vaccines for the future. *N Engl J Med* 2010; 363: 2036-44.
- [44] Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1-62.
- [45] Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, Sharshar T, Durand MC, Enouf V et al. Guillain-Barré Syndrome and Influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 8-56.
- [46] Harris KM, Maurer J, Kellermann AL. Influenza vaccine--safe, effective, and mistrusted. *N Engl J Med* 2010; 363: 2183-5.
- [47] Programa de Vacunación en Adultos en la Comunidad Valenciana. Orden de 13 de abril de 2005, de la Conselleria de Sanidad, DOGV nº 5016 de 30-05-05.
- [48] Savulescu C, Jiménez-Jorge S, de Mateo S, Ledesma J, Pozo F, Casas I, Larrauri A; cycEVA Study Team. Effectiveness of the 2010/11 seasonal trivalent influenza vaccine in Spain: preliminary results of a case-control study. *Euro Surveill* 2011; 16. pii: 19820.
- [49] Rivetti D, Jefferson T, Thomas RE, Rudin M, Rivetti A, Pietrantoni C et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD004876.
- [50] Puig-Barberà J, Arnedo-Pena A, Pardo-Serrano F, Tirado-Balaguer MD, Pérez-Vilar S, Silvestre-Silvestre E et al. Effectiveness of seasonal 2008-2009, 2009-2010 and pandemic vaccines, to prevent influenza hospitalizations during

the autumn 2009 influenza pandemic wave in Castellón, Spain. A test-negative, hospital-based, case-control study. *Vaccine* 2010; 28: 7460-7.

[51] Savulescu C, Valenciano M, de Mateo S, Larrauri A; cycEVA Study Team. Estimating the influenza vaccine effectiveness in elderly on a yearly basis using the Spanish influenza surveillance network--pilot case-control studies using different control groups, 2008-2009 season, Spain. *Vaccine* 2010; 28: 2903-7.

[52] Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7): CD001269.

[53] World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011-2012 northern hemisphere influenza season. Información disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/influenza>. Acceso realizado el 19 de febrero de 2011.

[54] van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res* 2007; 7: 55. DOI: 10.1186/1472-6963-7-55.

[55] DiMatteo MR: Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42: 200-9.

[56] Sabaté E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: WHO, 2003.

[57] Osterberg L, Blaschke T: Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97.

- [58] Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (4): 1-96. CD000011.
- [59] Bender B, Milgrom H, Apter A: Adherence intervention research: What have we learned and what do we do next? *Journal Allergy Clin Immunol* 2003;112: 489-94.
- [60] Middleton K, Hing E, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2005 outpatient department summary. *Adv Data* 2007; (389): 1-34.
- [61] Lin Y, Huang L, Nie S, Liu Z, Yu H, Yan W, Xu Y. Knowledge, Attitudes and Practices KAP related to the Pandemic (H1N1) 2009 among Chinese General Population: a Telephone Survey. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 128
- [62] Rodríguez-Rieiro C, Esteban-Vasallo MD, Domínguez-Berjón MF, Astray-Mochales J, Iniesta-Fornies D, Barranco-Ordoñez D. Coverage and predictors of vaccination against 2009 pandemic H1N1 influenza in Madrid, Spain. *Vaccine* 2011; 29: 1332-8.
- [63] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim results: state-specific influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccination coverage - United States, October 2009-January 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 363-8.
- [64] Rodríguez-Rieiro C, Domínguez-Berjón MF, Esteban-Vasallo MD, Sánchez-Perruca L, Astray-Mochales J, Fornies DI et al. Vaccination coverage against 2009 seasonal influenza in chronically ill children and adults: analysis of population registries in primary care in Madrid (Spain). *Vaccine* 2010; 28: 6203-9.

- [65] Thomas RE, Russell M, Lorenzetti D. Interventions to increase influenza vaccination rates of those 60 years and older in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD005188.
- [66] Mato Chaín G, Mariano Lázaro A, Alcudia Pérez F, Verdejo Bravo C. Vacunación antigripal en personas mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2011; 46: 89-95.
- [67] Conselleria de Sanidad de la Comunidad Valenciana. Consultorios y Centros de Salud Área 2. Centro de Salud Rafalafena. Información disponible en:
<http://www.castello.san.gva.es/exp/hgcs/cobertura/centros/Rafalafena.html#profesionales>
- [68] Martínez Perpiñá S, Plá Orti MP, Rubio Ramón M, Bernal Beltrá MA, Soriano Pardo MA. Percepción de los pacientes del programa informático Abucasis II. *Aten Primaria* 2009; 41: 176-7.
- [69] Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58 (RR-8): 1-52.
- [70] Conselleria de Sanidad de la Comunidad Valenciana. Información disponible en:
http://www.sp.san.gva.es/rvn/campanas_anteriores.jsp?perfil=profesional
- [71] International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 1996.

- [72] Giordano S. The 2008 Declaration of Helsinki: some reflections. *J Med Ethics* 2010; 36: 598-603.
- [73] Instituto Nacional de Estadística. Padrón municipal 2010. Información disponible en: www.ine.es/infoine.
- [74] Schwarz Chávarri H, Pedrera Carbonell V, Ortuño López JL, Orozco Beltrán D, Gil Guillén V, Pastor Climent MA. Influencia de las características de los médicos y del cupo en la vacunación antigripal de ancianos en un área de salud de la Comunidad Valenciana. *Aten Primaria* 2004; 34: 336-42.
- [75] Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, de Andres AL, Esteban y Peña MM, de Miguel AG. Coverage and predictors of influenza vaccination among adults living in a large metropolitan area in Spain: a comparison between the immigrant and indigenous populations. *Vaccine* 2008; 26: 4218-23.
- [76] Blank PR, Schwenkglens M, Szucs TD. Disparities in influenza vaccination coverage rates by target group in five European countries: trends over seven consecutive seasons. *Infection* 2009; 37: 390-400.
- [77] Blank PR, Schwenkglens M, Szucs TD. Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons. *J Infect* 2009; 58: 446-58.
- [78] Puig-Barberà J, Ors Zarzoso P, Vilches Peña C, Lloría Paes F. Impacto de distintas estrategias en las tasas de vacunación antigripal en ancianos. *Aten Primaria* 1999; 23: 339-45.
- [79] Resolución de 15 de octubre de 2009, del secretario autonómico de Sanidad, por la que se establece el procedimiento de solicitud, tratamiento y

cesión de datos de carácter sanitario del sistema de información de la asistencia ambulatoria de la Agencia Valenciana de Salud de Abucasis (SIA Gaia). Diario Oficial de la Comunidad Valenciana, núm. 6151, de 24 de noviembre de 2009.

[80] Thomas RE, Russell ML, Lorenzetti DL. Systematic review of interventions to increase influenza vaccination rates of those 60 years and older. *Vaccine* 2010; 28: 1684-701.

[81] Baker AM, McCarthy B, Gurley VF, Yood MU. Influenza immunization in a managed care organization. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 469-75.

[82] Berg GD, Silverstein S, Thomas E, Korn AM. Cost and utilization avoidance with mail prompts: a randomized controlled trial. *Am J Managed Care* 2008; 14: 748-54.

[83] Clayton AE, McNutt LA, Homestead HL, Hartman TW, Senecal S. Public health in managed care: a randomized controlled trial of the effectiveness of postcard reminders. *Am J Public Health* 1999; 89: 1235-7.

[84] McCaul KD, Johnson RJ, Rothman AJ. The effects of framing and action instructions on whether older adults obtain flu shots. *Health Psychol* 2002; 21: 624-8.

[85] McMahon JW, Hillman JR, McInerney M, Kileen MJ, Christensen C. Increasing influenza vaccination rates for Medicare beneficiaries—Montana and Wyoming, 1994. *MMWR* 1995; 44: 741-4.

[86] Minor DS, Eubanks JT, Butler KR Jr, Wofford MR, Penman AD, Replogle WH. Improving influenza vaccination rates by targeting individuals not seeking early seasonal vaccination. *Am J Med* 2010; 123: 1031-5.

- [87] Díaz Grávalos GJ, Palmeiro Fernández G, Vázquez Fernández LA, Casado Górriz I, Fernández Bernárdez MA, Sobrado Palomares JR. La citación personalizada como método de captación para la vacunación antigripal en ancianos. *Aten Primaria* 1999; 24: 220-3.
- [88] Gené Badia J, Pané Mena O, Sais Curus C, Maicos M. Efectividad de la carta personalizada para aumentar la cobertura de la vacunación antigripal. *Aten Primaria* 1990; 7: 591.
- [89] García Vallejo R, Lázaro Marí MP, Quintana Bravo MA. Impacto de una estrategia de vacunación antigripal en el servicio de prevención de enfermedades cardiovasculares. *Rev Calid Asist* 2009; 24: 11-5.
- [90] Gavazzi G, Filali-Zegzouti Y, Guyon AC, De Wazieres B, Lejeune B, Golmard JL et al. French healthcare workers in geriatric healthcare settings staunchly opposed to influenza vaccination: the VESTA study. *Vaccine* 2011; 29: 1611-6.
- [91] Siriwardena AN, Rashid A, Johnson MR, Dewey ME. Cluster randomised controlled trial of an educational outreach visit to improve influenza and pneumococcal immunisation rates in primary care. *Br J Gen Pract* 2002; 52: 735-40.
- [92] De Diego C, Vila-Córcoles A, Ochoa O, Rodríguez-Blanco T, Salsench E, Hospital I et al. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic heart disease. *Eur Heart J* 2009; 30: 209-16.
- [93] Vila-Córcoles A, Rodríguez T, de Diego C, Ochoa O, Valdivieso A, Salsench E et al. Effect of influenza vaccine status on winter mortality in Spanish community-dwelling elderly people during 2002-2005 influenza periods. *Vaccine* 2007; 25: 6699-707.

[94] Vila-Córcoles A, Ochoa O, de Diego C, Valdivieso A, Herreros I, Bobé F et al. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 10-7.

[95] Ting SC, Crooks SW, South G. The effect of influenza vaccination on the incidence of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the immediate postvaccination period. *J Epidemiol Community Health* 2011; 65: 157-9.

