



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Original breve

Influencia de la vacunación antigripal y la comorbilidad en la evolución de los pacientes hospitalizados por COVID-19



José Manuel Fernández Ibáñez^{a,*}, María del Carmen Morales Ballesteros^a,
Manuel José Fernández Anguita^b, María Ángeles Galindo Andúgar^d,
Ángel Arias Arias^c y José Ramón Barberá-Farré^d

^a Servicio de Medicina Interna. Sección Geriátrica. Hospital General Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España

^b Servicio de Cardiología. Hospital General Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España

^c Unidad de Investigación Hospital General Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España

^d Servicio de Medicina Interna. Hospital General Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de febrero de 2021

Aceptado el 2 de junio de 2021

On-line el 16 de junio de 2021

Palabras clave:

Vacuna antigripal

COVID-19

Pacientes hospitalizados

Edad

Comorbilidad

Mortalidad

RESUMEN

Antecedentes y objetivo: El brote de la enfermedad COVID-19 está evolucionando en todo el mundo. El objetivo del estudio es evaluar la asociación entre la vacunación antigripal y el riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 hospitalizados, así como otros factores de riesgo.

Materiales y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se realizó entre pacientes hospitalizados con COVID-19 del Hospital La Mancha Centro entre el 5 y el 25 de marzo de 2020. Utilizamos una regresión logística multivariable para explorar la asociación entre la vacunación antigripal y la mortalidad por COVID y otros factores de riesgo.

Resultados: Se incluyeron 410 pacientes. La vacunación antigripal no tuvo efecto entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 (OR: 1,55 [IC 95%; 0,96-2,48; p = 0,071]). El aumento de la mortalidad intrahospitalaria se asoció con edad avanzada (OR: 1,05 [IC 95%; 1,02-1,07]), por cada aumento de año; p < 0,001, Charlson \geq 3 (OR: 1,84 [IC 95%; 1,07-3,15, p = 0,027]) e insuficiencia cardíaca al ingreso (OR: 6 [IC 95%; 1,6-21,7; p = 0,007]).

Conclusiones: La vacuna antigripal no tuvo efecto en la evolución de pacientes hospitalizados por COVID-19. Los factores de riesgo identificados fueron la edad avanzada, mayor comorbilidad e insuficiencia cardíaca al ingreso.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Influence of influenza vaccine and comorbidity on the evolution of hospitalized COVID-19 patients

ABSTRACT

Keywords:

Influenza vaccine

COVID-19

Hospitalized patients

Age

Comorbidity

Mortality

Background and objective: The COVID-19 coronavirus disease outbreak is evolving around the world. The aim of this study is to evaluate the association between influenza vaccination and the risk of mortality in hospitalized COVID-19 patients, as well as other risk factors.

Materials and methods: Retrospective observational study. This study was conducted among hospitalized patients with COVID-19 at Hospital La Mancha Centro between March 5 and 25, 2020. Information on influenza vaccination was extracted from electronic medical records. We used a multivariate logistic regression to explore the association between influenza vaccination and mortality from COVID and other risk factors.

Results: 410 patients were included. Influenza vaccine had no effect among COVID-19 hospitalized patients [OR: 1.55 (95%CI: 0.96 – 2.48; p=0.071)]. Increasing hospital mortality was associated with older age [OR: 1.05 (95% CI 1.02–1.07), per year increase; p<0.001], Charlson \geq 3 [OR: 1.84 (95%CI: 1.07-3.15, p=0.027)] and heart failure on admission [OR: 6 (IC95%: 1.6 – 21.7; p=0.007)]

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmfernandez@seccam.jccm.es (J.M. Fernández Ibáñez).

Conclusions: Influenza vaccine had no effect among COVID-19 hospitalized patients. The risk factors identified were older age, higher comorbidity and heart failure on admission.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La COVID-19 es una enfermedad causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) y ha dado lugar a una pandemia que se inició en Wuhan (China) en diciembre de 2019. En febrero de 2021 el número de casos en el mundo ha superado los 103 millones de contagios con más de 2,2 millones de muertos¹.

Actualmente no existen tratamientos con un nivel de evidencia suficiente. La mayoría de los países han recurrido a medidas de salud pública como el aislamiento, la cuarentena y la distancia social para evitar la propagación de la enfermedad.

Hasta que se extienda de manera universal la vacunación para el SARS-CoV-2 diversos autores sugieren que la vacunación antigripal podría ofrecer protección cruzada contra otros virus respiratorios distintos de la gripe y minimizar la gravedad de la enfermedad COVID-19².

Otros autores proponen aumentar las tasas de vacunación antigripal para evitar la coinfección de la gripe con SARS-CoV-2³. Sin embargo, otros sugieren que la vacunación puede aumentar la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2⁴.

En este artículo analizamos la influencia de la vacunación antigripal y otros factores pronósticos en la mortalidad de los pacientes COVID-19 ingresados en hospital Mancha Centro durante la primera ola de la pandemia.

Material y métodos

Diseño y participantes

Estudio observacional de cohortes retrospectivo. Se incluyeron de forma consecutiva 410 pacientes ingresados con el diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Mancha Centro desde el 5 al 25 de marzo del 2020. La información sobre la vacunación antigripal en el otoño del 2019 se obtuvo de los registros de Atención Primaria.

El diagnóstico de COVID-19 se confirmó mediante test reacción en cadena de la polimerasa (PCR). También se incluyeron pacientes con PCR negativa, indeterminada o en los que no se realizó PCR pero con alta sospecha clínica de enfermedad.

Variables estudiadas

La principal variable de resultado fue la mortalidad. La vacunación antigripal fue la principal variable independiente. Las covariables de control fueron la edad, sexo, residencia (comunidad o institución), funcionalidad (escala de Barthel), comorbilidad (índice de Charlson) y las comorbilidades subyacentes al ingreso: Obesidad, enfermedades respiratorias crónicas, cardiopatía isquémica y/o insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, hepatopatía crónica, neoplasias hematológicas, otras neoplasias, seguir tratamiento inmunosupresor, diabetes, hipertensión arterial (HTA),

Tabla 1

Principales características de los pacientes incluidos en el estudio y diferencias entre pacientes vacunados y no vacunados

	Global (n = 410)	No vacunados (n = 201)	Vacunados (n = 209)	p
Edad media en años (DE; rango)	70,7 (13,9; 28 - 100)	65,6 (14,3)	75,6 (11,6)	< 0,001
Edad por grupos				
Menor de 65 años	132 (32,2%)	103 (51,2%)	29 (13,9%)	< 0,001
Entre 65 y 75 años	103 (25,1%)	45 (22,4%)	58 (27,8%)	
Entre 75 y 85 años	113 (27,6%)	30 (14,9%)	83 (39,7%)	
Más de 85 años	62 (15,1%)	23 (11,4%)	39 (18,7%)	
Sexo				
Hombre	202 (49,3%)	101 (50,2%)	101 (48,3%)	0,697
Mujer	208 (50,7%)	100 (49,8%)	108 (51,7%)	
Barthel				
> 60	319 (77,8%)	167 (89,8%)	152 (79,2%)	0,004
≤ 60	59 (14,4%)	19 (10,2%)	40 (20,8%)	
No disponible	32 (7,8%)	-	-	
Charlson				
< 3	232 (78,8%)	176 (87,6%)	147 (70,3%)	< 0,001
≥ 3	87 (21,2%)	25 (12,4%)	62 (29,7%)	
Comorbilidades				
Obesidad	88 (21,5%)	40 (19,9%)	48 (23%)	0,450
Enfermedad Respiratoria Crónica	145 (35,4%)	49 (24,4%)	96 (45,9%)	< 0,001
Cardiopatía isquémica / Insuficiencia cardíaca	50 (12,2%)	14 (7%)	36 (17,2%)	0,002
Insuficiencia renal	49 (12%)	20 (10%)	29 (13,9%)	0,221
Hepatopatía crónica	7 (1,7%)	4 (2%)	3 (1,4%)	0,719
Neoplasia hematológica	9 (2,2%)	4 (2%)	5 (2,4%)	0,999
Otras neoplasias	60 (7,3%)	12 (6%)	18 (8,6%)	0,304
Diabetes	109 (26,6%)	37 (18,4%)	72 (34,4%)	< 0,001
HTA	256 (62,4%)	106 (52,7%)	150 (71,8%)	< 0,001
Deterioro cognitivo	49 (12%)	16 (8%)	33 (15,8%)	0,015
Otras enfermedades neurológicas	96 (23,4%)	41 (20,4%)	55 (26,3%)	0,157
Síndrome depresivo	61 (14,9%)	27 (13,4%)	34 (16,3%)	0,420
Insuficiencia cardíaca al ingreso	20 (4,9%)	6 (3%)	14 (6,7%)	0,081
Evento cardiovascular durante ingreso	6 (1,5%)	2 (1%)	4 (1,9%)	0,686
Tratamiento inmunosupresor	14 (3,4%)	6 (3%)	8 (3,8%)	0,639
Institucionalizado	32 (7,8%)	10 (5%)	22 (10,5%)	0,036
Ingreso UCI	24 (5,9%)	18 (9%)	6 (2,9%)	0,009
Exitus hospitalario	142 (34,6%)	49 (24,4%)	93 (44,5%)	< 0,001

Tabla 2
Factores asociados a la mortalidad hospitalaria según análisis bivariable

	No exitus (n = 268)	Exitus (n = 142)	p
Edad media en años (DE)	67,4 (13,8)	77 (12)	< 0,001
<i>Grupos edad</i>			
Menor de 65 años	113 (85,6%)	19 (14,4%)	< 0,001
Entre 65 y 75 años	67 (65%)	36 (35%)	
Entre 75 y 85 años	64 (56,6%)	49 (43,4%)	
Más de 85 años	24 (38,7%)	38 (61,3%)	
<i>Sexo</i>			
Hombre	131 (64,9%)	71 (35,1%)	0,829
Mujer	137 (65,9%)	71 (34,1%)	
<i>Barthel</i>			
> 60	225 (70,5%)	94 (29,5%)	< 0,001
≤ 60	27 (45,8%)	32 (54,2%)	
No disponible	-	-	
<i>Charlson</i>			
< 3	230 (71,2%)	93 (28,8%)	< 0,001
= >3	38 (43,7%)	49 (56,3%)	
<i>Obesidad</i>			
Si	51 (58%)	37 (42%)	0,099
No	217 (67,4%)	105 (32,6%)	
<i>Enfermedad Respiratoria Crónica</i>			
Si	86 (59,3%)	59 (40,7%)	0,057
No	182 (68,7%)	83 (31,3%)	
<i>Cardiopatía Isquémica / Insuficiencia cardiaca</i>			
Si	22 (44%)	28 (56%)	< 0,001
No	246 (68,3%)	114 (31,7%)	
<i>Insuficiencia renal</i>			
Si	23 (46,9%)	26 (53,1%)	0,004
No	245 (67,9%)	116 (32,1%)	
<i>Hepatopatía crónica</i>			
Si	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0,999
No	263 (65,3%)	140 (34,7%)	
<i>Neoplasia hematológica</i>			
Si	4 (44,4%)	5 (55,6%)	0,286
No	264 (65,8%)	137 (34,2%)	
<i>Otras neoplasias</i>			
Si	11 (36,7%)	189 (63,3%)	0,001
No	257 (67,6%)	123 (32,4%)	
<i>Diabetes</i>			
Si	68 (62,4%)	41 (37,6%)	0,445
No	200 (66,4%)	101 (33,6%)	
<i>HTA</i>			
Si	148 (57,8%)	108 (42,2%)	< 0,001
No	120 (77,9%)	34 (22,1%)	
<i>Deterioro cognitivo</i>			
Si	29 (59,2%)	20 (40,8%)	0,332
No	239 (66,2%)	122 (33,8%)	
<i>Otras enfermedades neurológicas</i>			
Si	58 (60,4%)	38 (39,6%)	0,244
No	210 (66,9%)	104 (33,1%)	
<i>Síndrome depresivo</i>			
Si	35 (57,4%)	26 (42,6%)	0,155
No	233 (66,8%)	116 (33,2%)	
<i>Insuficiencia cardiaca durante el ingreso</i>			
Si	3 (15%)	17 (85%)	< 0,001
No	265 (67,9%)	125 (32,1%)	
<i>Evento cardiovascular durante ingreso</i>			
Si	2 (33,3%)	4 (66,7%)	0,190
No	262 (65,5%)	138 (34,5%)	
<i>Tratamiento inmunosupresor</i>			
Si	9 (64,3%)	5 (35,7%)	0,999
No	259 (65,4%)	137 (34,6%)	
<i>Institucionalizado</i>			
Si	15 (46,9%)	17 (53,1%)	0,022
No	253 (66,9%)	125 (33,1%)	
<i>Vacuna gripe</i>			
Si	116 (55,5%)	93 (44,5%)	< 0,001
No	152 (75,6%)	49 (24,4%)	
<i>Ingreso UCI</i>			
Si	14 (58,3%)	10 (41,7%)	0,456
No	254 (65,8%)	132 (34,2%)	

deterioro cognitivo y otras enfermedades neurológicas y depresión. También se incluyeron la insuficiencia cardíaca y eventos cardiovascular durante el ingreso.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describieron mediante media y desviación estándar (DE) y las cualitativas mediante frecuencias absolutas y relativas.

Mediante un análisis bivariante identificamos los factores implicados en la mortalidad, utilizando el test *t* de Student para variables cuantitativas y el test χ^2 (o el test exacto de Fisher) para las cualitativas.

Se realizó un análisis multivariante (regresión logística binaria) para identificar de forma independiente los posibles factores de riesgo y papel de la vacuna antigripal en la mortalidad de los pacientes COVID-19 ingresados.

Todos los análisis se realizaron mediante el programa estadístico SPSS v18 y se tomó un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Se incluyeron 410 pacientes ingresados por COVID-19. La edad media fue 70,7 años (DE: 13,9; rango 28 – 100). El 49,3% fueron hombres y el 50,7% mujeres; 209 (51%) estaban vacunados contra la gripe (101 varones y 108 mujeres) y 201 (49%) no. La escala de Barthel fue > 60 en 84,4% de los casos y ≤ 60 en 15,6%. El índice de Charlson fue < 3 en 78,8% y ≥ 3 en el 21,2% de los casos. Las enfermedades crónicas más prevalentes fueron la HTA (62,4% de los pacientes), enfermedades respiratorias crónicas (35,4%), enfermedades neurológicas (35,4% incluyendo el deterioro cognitivo), diabetes (26,6%) y obesidad (21,5%). El test PCR fue positivo en 354 pacientes (86,3%), negativo en 35 (8,5%), indeterminado en 6 (1,5%) y no se realizó en 15 (3,7%). Ingresaron en la unidad de cuidados intensivos (UCI) el 5,9% de los pacientes (24) y la mortalidad hospitalaria fue del 34,6% (142) (tabla 1).

Los pacientes vacunados son con más frecuencia mayores de 65 años (86,2%), más dependientes (Barthel < 60 20,8 vs. 10,2%; $p = 0,004$ respecto no vacunados), con mayor comorbilidad (Charlson > 3 29,7 vs. 12,4%; $p < 0,001$), con mayor porcentaje de enfermedades respiratorias crónicas (45,9 vs. 24,4%; $p < 0,001$), cardiopatía isquémica (17,2 vs. 7%; $p = 0,002$), diabetes (34,4 vs. 18,4%; $p < 0,001$), HTA (71,8 vs. 52,7%; $p < 0,001$), deterioro cognitivo (15,8 vs. 8%; $p = 0,015$) y son pacientes institucionalizados (10,5 vs. 5%; $p = 0,036$). Los pacientes vacunados ingresaron menos en UCI (2,9 vs. 9%; $p = 0,009$) (tabla 1).

Los factores asociados a la mortalidad fueron: edad siendo más significativa a medida que aumenta (los mayores de 85 años fallecieron el 61,3%), escala de Barthel (teniendo más riesgo de fallecer aquellos pacientes con Barthel ≤ 60 [54,2 vs. 29,5%; $p < 0,001$]), índice de Charlson ≥ 3 (56,3 vs. 28,8%; $p < 0,001$), antecedentes de cardiopatía isquémica /insuficiencia cardíaca (56 vs. 31,7%; $p < 0,001$), el padecer neoplasias no hematológicas (63,3 vs. 32,4%; $p = 0,001$), HTA (42,2 vs. 22,1%; $p < 0,001$), insuficiencia renal (53,1 vs. 32,1%; $p = 0,004$), estar institucionalizado (53,1 vs. 33,1%; $p = 0,022$) y la vacunación antigripal (44,5 vs. 24,4%; $p < 0,001$). Otro factor de riesgo de mortalidad es la presencia de insuficiencia cardíaca durante el ingreso (85 vs. 32,1%; $p < 0,001$) (tabla 2).

El análisis multivariante finalmente identificó como factores independientes de riesgo de mortalidad hospitalaria fueron la edad (OR: 1,05 [IC 95%: 1,02–1,07 por cada aumento de año; $p < 0,001$]), índice de Charlson > 3 (OR: 1,84 [IC 95%: 1,07–3,15; $p = 0,027$]) y el presentar insuficiencia cardíaca durante el ingreso (OR: 6 [IC 95%: 1,6–21,7; $p = 0,007$]). La vacunación antigripal no tuvo ninguna asociación con la mortalidad (OR: 1,55 [0,96–2,48; $p = 0,071$]) (tabla 3).

Tabla 3

Análisis multivariante de factores asociados a mortalidad

Variables	OR (IC 95%)	P
Edad	1,045 (1,024–1,066)	$< 0,001$
Charlson (≥ 3 vs < 3)	1,835 (1,07–3,148)	0,027
Insuficiencia cardíaca al ingreso	5,993 (1,625–21,659)	0,007
Vacuna gripe	1,545 (0,963–2,477)	0,071

Discusión

En este estudio mostramos que la vacunación antigripal no tiene efecto en la mortalidad de los pacientes ingresados por COVID-19 coincidiendo con otros autores^{5,6}.

Los pacientes vacunados son los de mayor edad y mayor comorbilidad que son los factores que se asocian a una mayor mortalidad en los pacientes COVID-19 sin influir la vacunación antigripal.

La edad, un alto número de comorbilidades previas al ingreso y la presencia de insuficiencia cardíaca al ingreso fueron los factores de riesgo asociados independientemente con una mayor mortalidad hospitalaria en los pacientes COVID-19.

La gran mayoría de estudios encuentran la edad como un factor de riesgo independiente de mortalidad en los pacientes COVID-19 lo que podría explicarse en relación con la inmunosenescencia⁷.

En concordancia con otros estudios, nuestros pacientes con elevada comorbilidad presentan una mortalidad significativamente mayor que aquellos con comorbilidad baja⁸.

La presencia de insuficiencia cardíaca al ingreso se mostró como un importante predictor independiente de mortalidad en nuestro estudio. Según algunos estudios la alteración diastólica del ventrículo izquierdo parece ser común en la infección aguda por SARS, incluso entre aquellos sin enfermedad cardíaca subyacente⁹.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. No hemos incluido datos analíticos que pueden asociarse a una mayor mortalidad en diversos estudios⁸, pero nuestro objetivo era valorar la vacunación antigripal y otras comorbilidades en el riesgo de mortalidad hospitalaria. Tampoco se han tenido en cuenta los tratamientos administrados durante el ingreso, por su heterogeneidad y escaso nivel de evidencia en los estudios publicados¹⁰. Adicionalmente la situación epidemiológica puede haber condicionado los criterios de ingreso y disponibilidad de camas y haber influido en los resultados de mortalidad.

Las fortalezas de nuestro estudio han sido que la gran mayoría de los casos de COVID-19 fueron confirmados por laboratorio y se han recogido de manera sistemática todos los datos de los pacientes por lo que creemos que la muestra es representativa de los casos COVID-19 tratados en nuestra área.

Conclusiones

La vacunación antigripal no parece tener efecto sobre la mortalidad hospitalaria en los pacientes COVID-19 ingresados en nuestro hospital. La edad, la comorbilidad elevada y la presencia de insuficiencia cardíaca al ingreso son factores pronóstico independientes de mortalidad lo que podría ayudar a los médicos a identificar los pacientes con mal pronóstico para su manejo y tratamiento.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [Consultado 04 enero 2021] Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. Zheng J, Perlman S. Immune responses in influenza A virus and human coronavirus infections: an ongoing battle between the virus and host. *Curr Opin Virol*. 2018;28:43–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2017.11.002>.
3. Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, Luidy E, Colantuoni E, Luidy Imada E, et al. Influenza Vaccination and COVID-19 Mortality in the USA: An Ecological Study. *Vaccines (Basel)*. 2021;9:427, <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9050427>.
4. Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect*. 2020;22:72–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2020.02.006>.
5. Skowronski DM, Zou M, Clarke Q, Chambers C, Dickinson JA, Sabaiduc S, et al. Influenza Vaccine Does Not Increase the Risk of Coronavirus or Other Noninfluenza Respiratory Viruses: Retrospective Analysis From Canada, 2010–2011 to 2016–2017. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2285–8, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa626>.
6. Del Riccio M, Lorini C, Bonaccorsi G, Paget J, Caini S. The association between influenza vaccination and the risk of SARS-COV-2 infection, severe illness, and death: A systematic review of the literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:1–9, <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17217870>.
7. Sun H, Ning R, Tao Y, Yu C, Deng X, Zhao C, et al. Risk Factors for Mortality in 244 Older Adults With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Study. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2020;68:E19–23, <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.16533>.
8. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>.
9. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5:802–10, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
10. Song Y, Zhang M, Yin L, Wang K, Zhou Y, Zhou M, et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:106080, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106080>.