

Trabajo Fin de Grado Medicina (Curso 2016-2017).

Relación entre las tasas de gripe estacional y la mortalidad hospitalaria por enfermedades cardiovasculares agudas en Castilla y León en el periodo 2001 - 2015.

Nidia Gómez Díez

Tutor: Pedro Enríquez Giraudo

Colaboradores: Juan B. López-Messa,
Jesús M. Andrés de Llano



RESUMEN.

Introducción y objetivos: muchos estudios demuestran que, entre otros factores, la infección por gripe provoca un aumento de la mortalidad por causas cardiovasculares. Pretendemos observar si en nuestro medio también se establece dicha relación.

Material y métodos: estudio de cohortes retrospectivo sobre la relación entre tasas de mortalidad hospitalaria por enfermedades cardiovasculares agudas (ECVA) global, infarto agudo de miocardio (IAM), angina inestable (AI), insuficiencia cardiaca (IC) y accidente cerebrovascular (ACVA) isquémico y las tasas de gripe/100000 habitantes en Castilla y León entre 2001-2015. Para el cálculo de las tasas de mortalidad se emplearon los datos recogidos en la base de datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de altas hospitalarias de los centros hospitalarios del Sistema Sanitario de Castilla y León; para las tasas de gripe se utilizaron los Informes semanales del Sistema Centinela de Vigilancia de la gripe como fuente de información del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España del Instituto de Salud Carlos III. Se realizó un análisis univariable y multivariante.

Resultados: se estudiaron 239586 ECVA (IAM 55004; Angina Inestable 15406; IC 111647; ACVA 57529). Las mayores tasas de gripe estudiadas (>139/100000 habitantes) fueron de 10,8% en el caso de ECVA global; 10,6% en IAM; 9,7% en AI; 11,3% en IC y 10,3% en ACVA. Las crecientes tasas de gripe se asociaron a un aumento de la mortalidad en todos los procesos (ECVA global OR 1,28; IAM OR 1,17; IC OR 1,39; ACVA isquémico OR 1,18), excepto en la AI, actuando como variable independiente.

Conclusiones: la mortalidad hospitalaria en el periodo de 2001-2015 por ECVA global aumenta en relación con las tasas de infección por gripe, a expensas fundamentalmente de la IC, aunque también por IAM y ACVA isquémico.

INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades cardiovasculares representan la causa más frecuente de muerte en España y el mundo¹⁻¹⁰. La enfermedad isquémica cardíaca, manifestada por Infarto Agudo de Miocardio (IAM) o Angina Inestable (AI), ocupa el primer lugar entre las mismas¹¹, siguiéndole en importancia en cuanto a mortalidad y, de forma destacada en discapacidad, el Accidente Cerebrovascular Agudo (ACVA)¹²⁻¹⁴. Finalmente, la Insuficiencia Cardíaca (IC), en muchos casos relacionada con la enfermedad isquémica cardíaca, representa actualmente un importante problema de salud, siendo la primera causa de ingreso hospitalario en personas ancianas^{15,16}.

Se ha comprobado que durante las dos últimas décadas la incidencia de fallo cardíaco no se ha modificado y que ésta es mayor en hombres que en mujeres, aunque la supervivencia tras el fallo cardíaco ha mejorado en los hombres y en los jóvenes (en menor proporción en las mujeres y los ancianos)^{17,18}. Sin embargo, en nuestra comunidad, Castilla y León, se ha observado una tendencia ascendente en las tasas de hospitalización por ECVA, a expensas de IC, y una tendencia descendente en las tasas de mortalidad hospitalaria por estas causas, lo que orienta hacia una estabilización de las ECVA y un descenso en su mortalidad hospitalaria, atribuibles a las medidas establecidas frente a las mismas¹⁹.

Desde hace tiempo se considera que la infección por el virus de la gripe contribuye a la morbilidad y mortalidad cardiovascular, principalmente por IAM²⁰, aparte de las patologías clásicamente consideradas como factores de riesgo cardiovascular^{21,22}. Los estudios revisados respecto a este tema demuestran que la infección por gripe puede producir cambios cardíacos directos como miocarditis o IAM (en uno de los estudios se vio que entre los pacientes mayores con confirmación por el laboratorio de infección por gripe y biomarcadores cardíacos testados en los primeros 30 días tras la infección por gripe, aproximadamente en el 25% había evidencia de daño cardíaco agudo, la mayoría dentro de los 3 primeros días y aproximadamente la mitad eran infartos de miocardio²³), así como efectos sistémicos a través de procesos inflamatorios, asociándose a incrementos en las hospitalizaciones y mortalidad por las enfermedades cardiovasculares (IC, isquemia cardíaca y/o shock cardiogénico)²⁴⁻²⁶. De este modo, la infección por gripe no se asocia solamente con un incremento en los procesos cardiovasculares a corto plazo, sino que también aumenta el riesgo a largo plazo de sufrir algún tipo de evento cardiovascular²⁷.

En distintas regiones del mundo las epidemias de gripe recurren anualmente en invierno y coinciden con incrementos de la mortalidad cardiovascular²⁴⁻²⁶. Esta relación se hace más patente en aquellos pacientes con complicaciones crónicas, diabetes mellitus, y edades por debajo de los 5 y por encima de los 65 años (más aún en los mayores de 85 años)²⁸. Aunque hay que tener en cuenta que durante la época de la gripe existen también otros factores que son difíciles de separar de esta infección, como son los cambios estacionales en factores hemostáticos, la disminución de la inmunidad y el aumento del riesgo de infecciones respiratorias debido a las bajas temperaturas²⁹ y que, por otro lado, existe un envejecimiento poblacional²⁸, contribuyendo todo ello al aumento de la morbimortalidad cardiovascular y el número de ingresos hospitalarios.

Dada la demostrada asociación entre la infección por influenza y la mortalidad cardiovascular, la predicción de los picos epidémicos de gripe puede ser de utilidad para prevenir especialmente la aparición de eventos cardiovasculares. La vacuna de la gripe parece disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares y de síndrome coronario agudo³⁰ en pacientes con enfermedad renal crónica (que suelen ser aquellos de edad más avanzada), aunque la disminución de IAM en la población general tras dicha vacunación está menos establecida^{31,32}.

Por tanto, la infección por gripe y otras enfermedades estacionales similares se asocia con el incremento en el número de hospitalizaciones y un aumento de la mortalidad por todas las causas, principalmente respiratorias y cardiovasculares (entre las que destaca la mortalidad por IAM)³³. Así, esta relación podría utilizarse para predecir el tiempo y número de ingresos hospitalarios durante los picos de gripe estacional por mortalidad cardiovascular²⁰ y resalta la importancia de que se tomen medidas preventivas, como la vacunación contra el virus de la gripe en los pacientes de más riesgo, sobre todo en aquellos mayores de 65 años con comorbilidades asociadas^{30,34}.

JUSTIFICACIÓN.

Entendemos pertinente comprobar si existe relación entre las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular aguda durante los picos de gripe estacional en nuestra comunidad.

El conocimiento de esta tendencia a lo largo de un periodo de tiempo determinado nos proporcionaría información útil para predecir el tiempo y el número de ingresos hospitalarios durante la temporada de gripe, así como ayuda para la planificación de programas de salud y de prevención vacunal, especialmente en la población de mayor riesgo cardiovascular y la asignación más eficiente de recursos.

La bibliografía revisada aporta datos epidemiológicos e información sobre la estacionalidad de esta patología en otras regiones o países. Así pues, este trabajo presentaría como principal novedad el análisis de la posible relación existente entre la mortalidad cardiovascular y la infección por gripe a lo largo de un periodo de 15 años en Castilla y León.

Parece justificado, por tanto, realizar un estudio que nos permita conocer si existe tal relación en nuestro ámbito.

OBJETIVOS.

Valorar si existe relación entre las tasas de gripe estacional y la mortalidad hospitalaria por ECVA, durante el periodo comprendido entre los años 2001-2015 en Castilla y León. Así mismo, analizar si el brote estacional de gripe del año 2009 se asoció a mayor número de casos de gripe y a una mayor mortalidad hospitalaria por enfermedades cardiovasculares.

HIPÓTESIS.

Hipótesis nula:

No existe relación entre la evolución de las tasas de mortalidad por procesos cardiovasculares agudos y la evolución de las tasas de gripe estacional en la comunidad de Castilla y León durante los 15 años estudiados.

Hipótesis alternativa:

Se comprueba la existencia de cambios de tendencia en las tasas de mortalidad por procesos cardiovasculares agudos en relación con los picos de gripe estacional en Castilla y León durante los 15 años estudiados.

METODOLOGÍA.

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, sobre la base de datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de altas hospitalarias de los centros hospitalarios del Sistema Sanitario de Castilla y León, entre los años 2001 y 2015. Se seleccionaron 257672 pacientes que fueron dados de alta de estos hospitales con un diagnóstico principal de ECVA que incluye IAM, AI, IC, accidente cerebrovascular agudo isquémico (ACVI) o hemorrágico, de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC).

El análisis de esta base de datos se realizó bajo autorización de la Dirección General de Desarrollo Sanitario, de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, a través del Grupo de Investigación Reconocido de Cronobiología de la Universidad de Valladolid.

Variables analizadas:

Diagnósticos Principales al Alta Hospitalaria, codificados mediante la CIE-9-MC, enero 2012. Códigos utilizados (16):

- IAM: 410.xx, excepto 410.x2
- Angina Inestable: 411.xx
- Insuficiencia Cardíaca: 402.01; 402.11; 402.91; 404.01; 404.11; 404.91; 404.3; 404.13; 404.93; 428; 428.xx
- Accidente Cerebral Vascular Agudo Isquémico: 433.xx; 434.xx; 436.

Otras variables:

Para el estudio se han tenido en cuenta las siguientes variables: sexo (hombre-mujer), edad en años, año (2001-2015), ámbito de residencia (urbano-rural), estancia hospitalaria en días, complejidad hospitalaria medida con el peso de los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD), destino final (éxito, alta), nivel del Centro Hospitalario (de Referencia, Generales y Comarcales) y tasa semanal de gripe (nº de casos por 100000 personas).

Para la obtención de las tasas de gripe se utilizaron los Informes semanales del Sistema Centinela de Vigilancia de la gripe como fuente de información del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España del Instituto de Salud Carlos III (<http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-gripe/informes-semanales-vigilancia-gripe.shtml>).

Los valores de las tasas de gripe semanales se incluyeron en la base de datos del CMBD, a partir del cual se calcularon las tasas de mortalidad hospitalaria por ECVA.

Método de análisis estadístico:

Todas las pruebas estadísticas han sido bilaterales, considerando como nivel de confianza el 95%. Para el estudio estadístico se realizó la siguiente secuencia:

1. Análisis descriptivo:

En las variables categóricas o cualitativas se utilizó la distribución de frecuencias. En el caso de las variables continuas, se utilizó la media y la desviación estándar.

2. Estadística analítica:

Para la comparación de variables categóricas se realizaron tablas de contingencia y se utilizaron las pruebas de Chi-cuadrado.

Además, se desarrollaron modelos de regresión logística en las variables descritas anteriormente, tanto en ECVA global como en cada una de las patologías, para detectar el efecto sobre la mortalidad de potenciales variables confusoras.

Se estudió la variabilidad temporal de las tasas de gripe estacional >139 casos/100000 habitantes en cada uno de los años que incluye el estudio y se comparó gráficamente con las tasas de mortalidad por ECVA en cada uno de los años, con el objetivo de conocer si el mayor brote de gripe que tuvo lugar en el año 2009 se asoció con un aumento de la mortalidad por ECVA.

RESULTADOS.

La red hospitalaria de Castilla y León está compuesta por 14 centros. Tres de carácter Comarcal, 6 Provincial y 5 de Referencia, estructurados sobre su Área de Salud de atención y la disponibilidad o no de diferentes especialidades médicas.

La base de datos de altas de centros hospitalarios de Castilla y León, entre 2001 y 2015, está compuesta por un total de 3359572 registros. Seleccionando las patologías indicadas según los códigos señalados, se extrajeron un total de 239586 altas hospitalarias por ECVA. La edad media de los casos de ECVA fue de 76,4±12,2 años. La distribución por años del número de altas totales y por ECVA, sobre la que se calculó la tasa de hospitalizaciones, se muestran en la tabla 1. Las características

generales de todos los casos de ECVA, así como por cada uno de los procesos, se muestran en la tabla 2.

Se observó una relación estadísticamente significativa entre la mortalidad global por ECVA, así como en la mortalidad específica por IAM, IC y ACVA isquémico y tasas de gripe/100000 habitantes. Sólo se observó falta de significación estadística entre la mortalidad por angina inestable y las tasas de gripe/100000 habitantes (tabla 3, figura 1 y 2).

En el análisis multivariante, analizando la influencia de cada una de las variables sobre la mortalidad por ECVA global y por IAM, IC, y ACVA isquémico, se observó que la gripe actúa como variable independiente en el incremento de la mortalidad en todas las patologías [para tasas de gripe >139/100000 habitantes: ECVA global OR 1,28 (tabla 4); IAM OR 1,17 (tabla 5); IC OR 1,39 (tabla 6); ACVA isquémico OR 1,18 (tabla 7)], excepto en la AI.

Al estudiar las tasas de gripe (>139)/100000 habitantes en cada año desde 2001 hasta 2015, se comprobó que en el año 2009 hubo un importante repunte (figura 3). Sin embargo, al estudiar la tasa de mortalidad por ECVA global (figura 4) y por IC (figura 5) en cada uno de los años, no encontramos un incremento de la misma en dicho año.

DISCUSIÓN.

La realización de este estudio nos aporta un análisis en nuestro medio de la relación ya demostrada en otros estudios y otros medios entre mortalidad por ECVA y las tasas de gripe estacional, no estudiado previamente. Además, el método utilizado para conocer las tasas de gripe / 100000 habitantes, recogidas en el boletín epidemiológico semanal del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España del Instituto de Salud Carlos III aporta una mayor fiabilidad a los datos descritos en la literatura.

Los resultados mostraron que incrementos en las tasas de gripe se asociaron con incrementos significativos en la mortalidad hospitalaria por ECVA e insuficiencia cardíaca. Los periodos de tiempo de mayor prevalencia de infección por gripe se produjeron, con un intervalo de confianza del 95%, en los primeros días de los meses de febrero, coincidiendo con los periodos en los que se produjeron el mayor número de muertes hospitalarias por ECVA e insuficiencia cardíaca.

Los efectos sobre la salud asociados a la gripe pueden variar de unos años a otros y depender de factores como el nivel de inmunidad de la población, la efectividad de la vacuna de la temporada correspondiente o la virulencia de los tipos y subtipos de virus de la influenza circulantes.

A través de procesos inflamatorios, las infecciones por el virus de la influenza, pueden aumentar la expresión proinflamatoria de las citocinas, producir infiltración de macrófagos en la pared arterial, provocar cambios en el endotelio vascular o una respuesta inmune exagerada. Así mismo, durante los procesos febriles puede incrementarse la viscosidad plasmática o producirse cambios en la coagulabilidad sanguínea que incrementen la tendencia trombótica^{35,36}.

De todas formas, otros factores desencadenantes de procesos cardiovasculares pueden tener una estacionalidad invernal, como la obesidad, el incremento del consumo de grasas, la reducción de la actividad física o el incremento de niveles de colesterol, de la tensión arterial o de los factores sanguíneos procoagulantes^{36,37}.

En lo referente a la valoración de la situación epidemiológica de la gripe a través del Boletín Epidemiológico, los datos del mismo se basan en comunicaciones directas de los profesionales sanitarios sobre los casos atendidos con síndromes gripales, aunque los diagnósticos de laboratorio se realizan con muy poca frecuencia para confirmar los diagnósticos clínicos.

En nuestro ámbito, dentro de la patología cardiovascular aguda, el mayor número de ingresos y mortalidad hospitalaria se debe a la IC^{15,16,19}. Por otro lado, la mortalidad hospitalaria por IC se incrementa en los casos de infección por el virus de la gripe. Pero no únicamente la infección por influenza aumenta la mortalidad hospitalaria por IC, sino que también aumenta la mortalidad hospitalaria por ACVA isquémico e IAM^{20,33}, aunque en menor medida, siendo muy similar en estos dos últimos casos. Sin embargo, en el caso de la mortalidad por angina inestable, no se ha demostrado.

Así, parece relevante que se realicen estudios que relacionen la mortalidad hospitalaria por ECVA y la infección por virus de la gripe, pues la demostración de un aumento en la misma puede ayudar a predecir un aumento en el número y duración de los ingresos hospitalarios por ECVA durante los picos de gripe estacional y a adoptar medidas preventivas al respecto. Por tanto, debe seguir promoviéndose y fomentándose la vacunación frente a la gripe, fundamentalmente en los pacientes con

enfermedades cardiovasculares ya diagnosticadas o con factores de riesgo para padecer las mismas.

Si las epidemias de gripe pueden de alguna manera predecirse o preverse en unos espacios temporales determinados, dichas predicciones deben utilizarse para intensificar los tratamientos y el cuidado de los pacientes de riesgo de procesos cardiovasculares, así como el uso de fármacos antivirales y desarrollar apropiadas campañas de información de salud para la población.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo en el cual, las variables de mortalidad cardiovascular utilizadas, se han tomado de datos administrativos.

CONCLUSIONES.

Por tanto, existe una relación significativa en nuestra Comunidad entre el aumento de la mortalidad por procesos cardiovasculares agudos, principalmente a expensas de la insuficiencia cardíaca, y los picos de gripe estacional.

Esta relación resulta relevante para poder predecir posibles incrementos en las hospitalizaciones durante las temporadas de gripe y mejorar la organización administrativa, adoptando medidas eficaces para prevenir el colapso hospitalario e intensificar los tratamientos y cuidados de los pacientes afectados. Además resalta la importancia de adoptar medidas preventivas, como la información poblacional y la vacunación frente al virus de la gripe, principalmente en los pacientes añosos y con mayor riesgo cardiovascular.

Tabla 1. Distribución anual del número de altas hospitalarias totales y por ECVA (enfermedades cardiovasculares agudas).

Año	Nº Altas totales	Nº Altas por ECVA
2001	202176	12257
2002	220552	13409
2003	231388	14060
2004	235940	15343
2005	242003	15380
2006	243223	16028
2007	252657	17205
2008	249601	17102
2009	252180	16991
2010	247986	17143
2011	247664	16078
2012	242104	16873
2013	244354	17192
2014	247744	17288
2015	247676	17237

Tabla 2. Características generales de los casos analizados, globalmente como ECVA y por cada uno de los procesos estudiados.

	ECVA	IAM	AI	IC	ACVA Isquémico	
Nº de casos	239586	55004	15406	111647	57529	
Edad media (a.)	76,4±12,2	69,9±13,5	71,7±12,5	80,4±9,8	76,0±11,7	
Edad (%) <65a./≥65a.	16/84	33/67	26/74	7/93	15/85	
Sexo H/M %	56/44	72/28	66/34	46/54	55/45	
Mortalidad hospitalaria (%)	10,5	9,6	3,4	11,2	12,1	
Residencia Urbana/Rural (%)	55/45	58,3/41,7	61,2/38,8	54/46	54,2/45,8	
Tipo Hospital Referencia/General/Comarcal (%)	54,9/39,3/5,8	62,2/34,7/3,1	51,4/40,5/8,1	52,2/41,1/6,7	54,1/39,3/5,8	
Estancia Hospital (d)	9,4±8,8	7,5±8,1	6,7±6,2	10,1±8,4	9,4±8,8	
Peso GRD AP27	1,04±1,17	1,53±1,58	0,62±0,57	0,86±0,75	1,02±1,34	
Tasa Casos de Gripe /100000 personas (%)	<5	36,4	36,9	37,8	34,9	38,3
	5-11	12,0	11,9	11,4	12,3	11,6
	11-20	8,0	7,6	6,7	8,5	7,8
	20-30	12,5	12,4	13,5	12,6	12,0
	30-50	9,7	9,8	10,1	9,7	9,5
	50-139	10,6	10,8	10,7	10,7	10,4
>139	10,8	10,6	9,7	11,3	10,3	

Tabla 3. Mortalidad hospitalaria por ECVA globalmente y por subgrupos, según tasas de gripe.

	Tasas Casos de Gripe /100000 personas (%)							S.E. (p)
	<5	5-11	11-20	20-30	30-50	50-139	>139	
ECVA	11,1	12,0	11,6	11,9	11,8	12,8	13,3	<0,001
IAM	9,2	10,0	9,8	9,8	9,1	9,6	10,7	0,026
Angina Inestable	3,1	3,5	4,1	3,5	2,5	3,7	4,2	0,10
Insuficiencia Cardiaca	10,2	11,0	10,5	11,1	11,5	12,3	13,5	<0,001
ACVA Isquémico	11,3	12,6	11,6	12,4	11,8	13,5	13,1	<0,001

Tabla 4. Modelo de regresión logística para ECVA. Variables independientes asociadas a la mortalidad.

ECVA				
	S.E. (p)	OR	IC 95%	
Edad	0,000	1,063	1,062	1,065
Años				
2002	0,207	1,054	0,972	1,142
2003	0,065	1,078	0,995	1,168
2004	0,266	0,956	0,884	1,035
2005	0,053	1,079	0,999	1,165
2006	0,310	0,961	0,889	1,038
2007	0,031	0,919	0,851	0,992
2008	0,000	0,857	0,793	0,926
2009	0,000	0,817	0,756	0,883
2010	0,000	0,860	0,796	0,929
2011	0,000	0,621	0,571	0,675
2012	0,000	0,743	0,687	0,804
2013	0,000	0,723	0,669	0,783
2014	0,000	0,773	0,715	0,835
2015	0,000	0,713	0,659	0,772
Tipo Hospital General	0,000	1,074	1,045	1,105
Tipo Hospital Comarcal	0,097	0,952	0,899	1,009
Ámbito Rural	0,012	0,966	0,940	0,993
Casos Gripe / 100000 personas				
5-11	0,000	1,099	1,051	1,149
11-20	0,005	1,081	1,024	1,141
20-30	0,002	1,075	1,028	1,124
30-50	0,039	1,053	1,003	1,106
50-139	0,000	1,157	1,105	1,212
>139	0,000	1,281	1,225	1,339

Tabla 5. Modelo de regresión logística para IAM. Variables independientes asociadas a la mortalidad.

IAM				
	S.E. (p)	OR	IC 95%	
Edad	0,000	1,077	1,074	1,081
Sexo Mujer	0,000	1,120	1,052	1,192
Años				
2002	0,682	0,968	0,829	1,131
2003	0,076	0,867	0,741	1,015
2004	0,001	0,780	0,669	0,909
2005	0,017	0,830	0,712	0,967
2006	0,000	0,717	0,612	0,840
2007	0,000	0,658	0,561	0,772
2008	0,000	0,702	0,598	0,823
2009	0,000	0,634	0,538	0,747
2010	0,000	0,609	0,517	0,718
2011	0,000	0,421	0,351	0,505
2012	0,000	0,532	0,450	0,630
2013	0,000	0,556	0,470	0,658
2014	0,000	0,622	0,526	0,734
2015	0,000	0,476	0,400	0,566
Tipo Hospital General	0,875	0,995	0,935	1,059
Tipo Hospital Comarcal	0,003	0,782	0,663	0,922
Ámbito Rural	0,006	0,919	0,865	0,975
Casos Gripe / 100000 personas				
5-11	0,093	1,087	0,986	1,199
11-20	0,041	1,133	1,005	1,278
20-30	0,745	1,016	0,922	1,121
30-50	0,274	0,941	0,844	1,049
50-139	0,934	1,004	0,906	1,114
>139	0,002	1,174	1,062	1,298

Tabla 6. Modelo de regresión logística para Insuficiencia Cardiaca. Variables independientes asociadas a la mortalidad.

Insuficiencia Cardiaca				
	S.E. (p)	OR	IC 95%	
Edad	0,000	1,055	1,052	1,057
Sexo Mujer	0,000	0,914	0,879	0,950
Años				
2002	0,069	1,128	0,991	1,285
2003	0,026	1,156	1,018	1,313
2004	0,994	1,000	0,883	1,133
2005	0,039	1,135	1,006	1,280
2006	0,651	1,028	0,912	1,159
2007	0,845	0,988	0,878	1,112
2008	0,039	0,882	0,783	0,994
2009	0,013	0,860	0,764	0,969
2010	0,596	0,969	0,861	1,089
2011	0,000	0,679	0,599	0,770
2012	0,001	0,814	0,723	0,917
2013	0,000	0,743	0,659	0,839
2014	0,000	0,801	0,712	0,902
2015	0,000	0,797	0,707	0,897
Tipo Hospital General	0,000	1,107	1,063	1,152
Tipo Hospital Comarcal	0,226	1,049	0,971	1,133
Ámbito Rural	0,000	0,926	0,891	0,963
Casos Gripe / 100000 personas				
5-11	0,004	1,097	1,029	1,169
11-20	0,111	1,063	0,986	1,147
20-30	0,010	1,087	1,020	1,158
30-50	0,000	1,141	1,065	1,223
50-139	0,000	1,214	1,137	1,297
>139	0,000	1,396	1,312	1,486

Tabla 7. Modelo de regresión logística para ACVA Isquémico. Variables independientes asociadas a la mortalidad.

ACVA Isquémico				
	S.E. (p)	OR	IC 95%	
Edad	0,000	1,065	1,062	1,069
Sexo Mujer	0,000	1,127	1,069	1,189
Años				
2002	0,778	0,979	0,843	1,137
2003	0,385	1,066	0,922	1,233
2004	0,185	0,906	0,783	1,048
2005	0,728	1,025	0,890	1,181
2006	0,203	0,911	0,790	1,051
2007	0,069	0,875	0,758	1,011
2008	0,002	0,797	0,689	0,922
2009	0,000	0,760	0,657	0,879
2010	0,000	0,770	0,666	0,890
2011	0,000	0,603	0,515	0,705
2012	0,000	0,701	0,605	0,813
2013	0,000	0,741	0,640	0,858
2014	0,016	0,835	0,722	0,966
2015	0,000	0,703	0,604	0,817
Tipo Hospital General	0,000	1,146	1,087	1,209
Tipo Hospital Comarcal	0,965	0,998	0,895	1,112
Casos Gripe / 100000 personas				
5-11	0,004	1,136	1,042	1,238
11-20	0,088	1,096	0,987	1,217
20-30	0,016	1,111	1,020	1,211
30-50	0,529	1,031	0,937	1,134
50-139	0,000	1,216	1,113	1,328
>139	0,000	1,180	1,079	1,290

Figura 1.

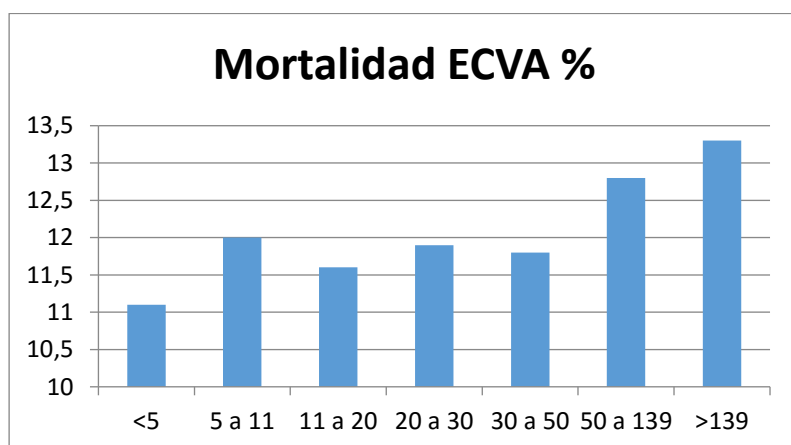


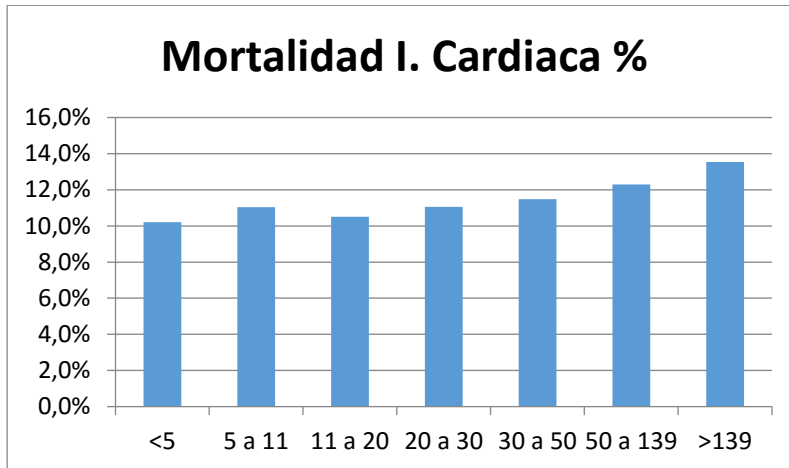
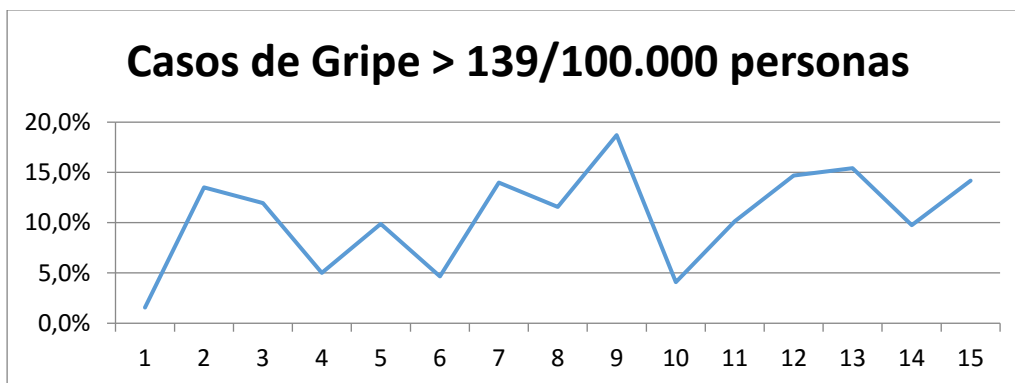
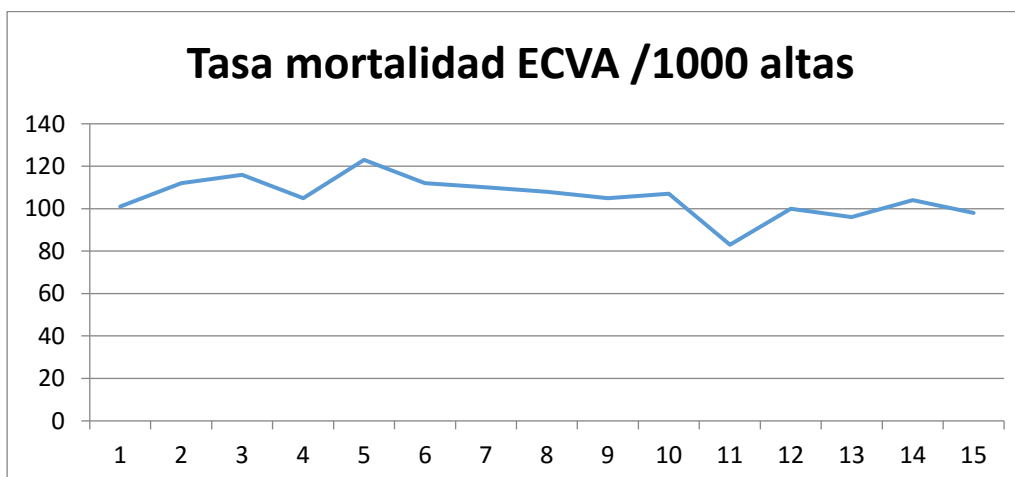
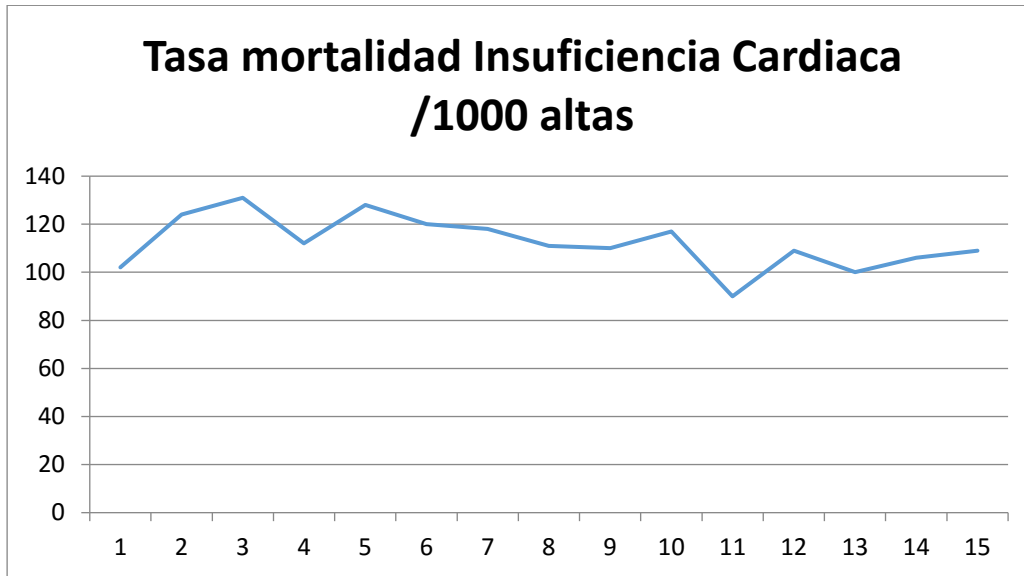
Figura 2.**Figura 3.****Figura 4.**

Figura 5.

BIBLIOGRAFÍA.

1. World Health Organization. Global status report of noncommunicable diseases 2014. Geneva. Switzerland: World Health Organization, 2014.
2. Marín F, Díaz Castro O, Ruiz Nodar JM, García de la Villa B, Sionis A, López J et.al. Actualización en cardiopatía isquémica y cuidados críticos cardiológicos. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:120-6.
3. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:472-81.
4. Lobos Bejarano JM, Brotons Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria* 2011;43:668-77.
5. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *N Eng J Med* 2015;372:1333-41.
6. Moran AE. 1990-2010 Global cardiovascular Disease Atlas. *Global Heart* 2014;3-16.
7. Mensah GA, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Flaxman A, et al. The global burden of cardiovascular diseases, 1990-2010. *Global Heart* 2014;9:183-4.
8. Instituto Nacional de Estadística. Informe de defunciones según la causa de muerte, año 2013. Febrero 2015.
9. Sociedad Española de Cardiología. Informe día europeo de prevención de riesgo cardiovascular. Marzo 2015.
10. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation* 2015;132:1667-78.
11. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics 2015 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29-e322
12. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. et al. Acute Stroke Intervention. A Systematic Review. *JAMA* 2015;313:1451-62.
13. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2064-89.
14. Alvarez Sabin J. Mortalidad hospitalaria por ictus. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1007-9.
15. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-Based Population. *JAMA* 2004;292:344-50.
16. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Insuficiencia cardiaca aguda: epidemiología, factores de riesgo y prevención. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:245-8.
17. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in Heart Failure Incidence and Survival in Community-Based Population. *JAMA*. 2004;292(3):344-350. doi:10.1001/jama.292.3.344
18. Krumholz HM, Normand ST, Wang Y. Trends in Hospitalizations and Outcomes for Acute Cardiovascular Disease and Stroke, 1999-2011. *Circulation*. 2014 Sep 16;130(12):966-75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007787
19. López-Messa JB, Andrés de Llano J, López Fernández L, García Crespo J, Prieto González M. Evolución de las tasas de hospitalización y mortalidad hospitalaria por enfermedades cardiovasculares agudas en Castilla y León. 2001-2015. *Rev esp cardiol* 2017 [en prensa].
20. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol*. 2016 Jun 1;1(3):274-81. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0433
21. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, et al. Association Between Influenza Vaccination and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Patients. A Meta-analysis. *JAMA* 2013;310(16):1711-1720.

22. Hsu-Liang C, Jui-Feng H, Ying-Ming T, Shang-Yi L, Hsuan-Fu K, Chih-Jen Y. Acute respiratory distress syndrome and acute myocarditis developed in a previously healthy adult with influenza B. *BMC Pulm Med*. 2016 Jan. doi:10.1186/s12890-015-0163-3
23. Ludwig A, Lucero-Obusan C, Schirmer P, Winston C, Holodniy M. Acute cardiac injury events ≤ 30 days after laboratory-confirmed influenza virus infection among U.S. veterans, 2010-2012. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 Sep;15:109. doi:10.1186/s12872-015-0095-0
24. Collins SD. Excess mortality from causes other than influenza and pneumonia during influenza epidemics. *Public Health Rep*. 1932;47(46):2159-2179.
25. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1205-1210.
26. Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the Winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):492-502
27. Tate S, Namkung JJ, Noymer A. Did the 1918 influenza cause the twentieth century cardiovascular mortality epidemic in the United States? *PeerJ* 2016. doi.org/10.7717/peerj.2531
28. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*. 2004;292(11):1333-1340. doi:10.1001/jama.292.11.1333
29. Imai C, Barnett AG, Hashizume M, Honda Y. The Role of Influenza in the Delay between Low Temperature and Ischemic Heart Disease: Evidence from Simulation and Mortality Data from Japan. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016;13,454. doi:10.3390/ijerph13050454
30. Davis MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, Baddour LM, Dunbar S, Krumholz HM. *JAMA Cardiology*. Oct 2006; 48(7):1498-1502. doi:10.1016/j.jacc.2006.09.004
31. Chen CI, Kao PF, Wu MY, Fang YA, Miser JS, Liu JC, et al. Influenza Vaccination is Associated with Lower Risk of Acute Coronary Syndrome in Elderly Patients with Chronic Kidney Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(5):e2588. doi:10.1097/MD.0000000000002588
32. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, Rahman B, Newall AT, Macintyre CR. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart*. 2015 Nov;101(21):1738-1747. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307691
33. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179-186. doi:10.1001/jama.289.2.179
34. Jiang Y, Zhang Y. Association of influenza, influenza vaccination and cardiovascular risk. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2016 Feb;50(2):110-3. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.002
35. Estabragh ZR, Mamas MA. The cardiovascular manifestations of influenza: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2397-2403.
36. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet*. 1994;343(8895):435-439.
37. Pell JP, Cobbe SM. Seasonal variations in coronary heart disease. *QJM*. 1999;92(12):689-696.
38. Mercer AJ. Long-term trends in cardiovascular disease mortality and association with respiratory disease. *Epidemiol Infect*. 2016 Mar;144(4):777-786. doi:10.1017/S0950268815001818