

IMPACTO CLÍNICO Y ECONÓMICO DE LA GRIPE EN ESPAÑA: ESTUDIO DE LA DÉCADA 2010-2020



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

- ❖ AUTOR: JAIME GONZÁLEZ GUTIÉRREZ.
- ❖ TUTORES: JOSÉ MARÍA EIROS BOUZA, ALBERTO PÉREZ-RUBIO.
- ❖ DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, MICROBIOLOGÍA, MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA, MEDICINA LEGAL Y FORENSE.
- ❖ FACULTAD DE MEDICINA DE VALLADOLID.

The logo of the University of Valladolid, consisting of the letters 'UVa' in white on a red square background.

UVa

ÍNDICE:

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	3
PALABRAS CLAVE (KEYWORDS).....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	5
MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
RESULTADOS.....	7
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIÓN.....	18
AGRADECIMIENTOS.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	19
PÓSTER.....	22

RESUMEN.

La gripe estacional es una enfermedad que, en España, posee una incidencia media en torno a los 2.000 casos por cada 100.000 habitantes, además de una importante morbimortalidad que conlleva visitas a Atención Primaria, ingresos hospitalarios y en UCI e, incluso, defunciones. Todo ello ocasiona unos costes económicos que pueden superar los 115 millones de euros anualmente, incluyendo en ellos las pérdidas derivadas del absentismo laboral y de la falta de productividad.

La vacunación, en especial en ciertos colectivos de mayor riesgo, es la medida más importante para reducir la carga clínica generada por la gripe. Existen diversas estrategias de vacunación que han demostrado ser coste-efectivas, por lo que su empleo también disminuye el impacto económico de esta enfermedad.

El presente Trabajo de Fin de Grado pretende analizar este impacto a nivel económico y clínico de esta enfermedad infecciosa, basándose, para ello, en los datos de las últimas diez temporadas.

ABSTRACT.

Seasonal influenza is a disease which, in Spain, has an average incidence of more than 2,000 cases per 100,000 inhabitants, as well as significant morbidity and mortality that entails visits to Primary Care, hospital and ICU admissions and even deaths. All this, in addition, causes economic costs which can exceed 115 million euros annually, including in which the losses derived from work absenteeism and lack of productivity.

Vaccination, especially in certain groups at higher risk, is the most important measure to reduce the clinical burden generated by influenza. There are various vaccination strategies which have proven to be cost-effective, so the economic impact of this disease would also decrease.

This End-of-Degree Project aims to analyze this economic and clinical impact of this infectious disease, based, for this, on data from the last ten seasons.

PALABRAS CLAVE (KEYWORDS).

Gripe, carga clínica, coste-eficiencia, vacunación (influenza, clinical burden, cost-efficiency, vaccination).

INTRODUCCIÓN

La gripe es una infección respiratoria aguda estacional causada por los virus del género *Influenza*, existiendo cuatro tipos principales, si bien no todos tienen las mismas implicaciones clínicas y epidemiológicas.

Los virus *Influenza A*, causantes de epidemias e, incluso, de pandemias (el único hasta el momento) se clasifican, según sus proteínas de superficie hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), en diferentes subtipos, de los cuales el A(H1N1) y el A(H3N2) circulan actualmente en la población humana.

Los virus *Influenza B* también pueden causar epidemias (no han ocasionado pandemias hasta el momento) y se dividen en dos linajes: Yamagata y Victoria.

Menos importantes son los tipos C y D, puesto que el primero es poco frecuente y causa infecciones leves y el segundo no parece causar enfermedad en humanos hasta el momento.

Los principales problemas de la gripe son dos. Por una parte, su rápida y fácil transmisión a través de gotas emitidas al toser o estornudar o por una inadecuada higiene de manos, lo que implica la generación de epidemias en ciertas épocas del año. Por otra parte, el espectro clínico de la gripe incluye desde una enfermedad relativamente leve a graves infecciones que pueden llegar a originar el fallecimiento. Esto último es especialmente relevante en grupos con un riesgo aumentado como son los inmunodeprimidos, los pacientes afectados de patologías cardíacas, renales, pulmonares o metabólicas, pero también en personas sanas como las embarazadas o los ancianos. Según la OMS, las epidemias anualmente pueden llegar a causar, en todo el mundo, entre 3 y 5 millones de casos graves de gripe, condicionando entre 290.000 y 650.000 muertes.

En los países en vías de desarrollo, si bien no se conocen aún los efectos de la gripe estacional de manera completa, la OMS indica que el principal grupo de riesgo son los menores de 5 años. Por el contrario, en los países desarrollados, como es el caso de España, la mayor parte de las muertes relacionadas con la gripe suceden en los mayores de 65 años.

Cabe señalar como un grupo de riesgo singular a los trabajadores del ámbito sanitario, pues están expuestos en su tarea profesional, de manera creciente, al contagio del virus (1).

Esta situación clínica se ve agravada con una problemática económica consistente en los elevados costes que genera tanto directos (hospitalizaciones, gastos médicos) como indirectos

(absentismo laboral o escolar, pérdida de productividad). En España, existen trabajos que han llegado a estimar como superiores a 115 millones de euros los costes medios anuales (2).

La principal estrategia de prevención de la gripe estacional es, además de las medidas higiénicas correspondientes, la vacunación. Dichas vacunas, compuestas por fracciones de virus inactivados, actualmente y desde la temporada 2013-2014, son tri y cuadrivalentes, incluyendo estas últimas los dos tipos más representativos de virus A y los dos más representativos de virus B. Obviamente, cuanto mayor es la correspondencia entre los virus contenidos en la vacuna y los virus circulantes, mayor es la efectividad vacunal (1).

En adultos sanos, la vacuna ofrece protección, mientras que en ancianos se busca la disminución de la gravedad y de las complicaciones de la infección. De este modo, la OMS recomienda activamente la vacunación en los mayores de 65 años, en los niños de entre 6 meses y 5 años de edad, en las embarazadas, en los afectados de patologías crónicas y en los trabajadores del ámbito sanitario.

Como último aspecto, es necesario mencionar que, como prácticamente todos los ámbitos de la vida, la gripe estacional se ha visto influenciada por la pandemia de COVID-19 ocasionada por SARS-Cov-2. En este caso, las medidas de higiene impuestas en los diferentes países, España incluida, han ocasionado que la transmisión de los virus *Influenza* se haya visto reducida, con la consiguiente disminución de casos de gripe estacional (3).

Por todo ello, la gripe sigue siendo un grave problema de salud pública, con especial relevancia en el ámbito de la Medicina, y con una marcada importancia clínica y económica.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

El objetivo de este trabajo de fin de grado (TFG) es actualizar los datos de carga de enfermedad de la gripe estacional, tanto a nivel clínico como a nivel económico en España. Para ello se pretende utilizar la revisión anterior elaborada por Pérez-Rubio A, et al (4) hasta la temporada 2016-2017. De este modo, se persigue incorporar las cifras de las últimas tres temporadas de las que existen datos publicados.

La originalidad de este trabajo es el presentar los datos, en la medida de lo posible, como un resumen de la gripe estacional en España a los ya mencionados niveles clínico y económico en las últimas diez temporadas. Esta década que se analiza y de la que se desgranar los datos se corresponde con el periodo de tiempo comprendido desde la temporada 2010-2011 hasta la

temporada 2019-2020. La importancia de estas fechas asienta en que la temporada 2010-2011 fue la primera tras la pandemia de gripe A vivida en la temporada 2009-2010, mientras que la temporada 2019-2020 ha sido la última antes de la pandemia de COVID-19. Ambas pandemias pueden provocar errores en el análisis de los datos (sobrestimar los efectos de la gripe estacional en el caso de la primera pandemia e infraestimarlos en el caso de la segunda).

De esta forma, se valorará la gripe estacional en España en una década “estándar” y, así, se podrá analizar su impacto y sensibilizar a la Sociedad acerca de la importancia de las medidas de prevención, fundamentalmente, de la vacunación.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Para la búsqueda de información en este TFG, se ha revisado la literatura al respecto buscando en las bases de datos de Medline, EBM Reviews y Embase, especialmente Pubmed y Cochrane. La búsqueda se realizó, de manera intensiva, entre los meses de febrero y marzo de 2021.

Por otra parte, gran parte de los datos epidemiológicos fueron encontrados en la página web del Instituto de Salud Carlos III, más concretamente, en el Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Además, se buscaron otros artículos que pudieran tener especial relevancia o de autores que hayan trabajado en este campo en los últimos años (desde el año 2018) y que añadieran información importante.

Se utilizaron términos de lenguaje controlado y operadores booleanos para no alejarse excesivamente del método del trabajo anterior. Del mismo modo, se establecieron algunos parámetros de forma que se pudiesen encontrar los trabajos publicados en los últimos años (desde 2018, para añadir los publicados tras la aparición de la contribución de Pérez Rubio A, et al.) y se refirieran a la gripe en España, publicados en español, inglés o catalán y realizados con seres humanos. Se obtuvieron, así, trabajos que analizaban las consecuencias de la gripe en España, tanto clínicas como económicas, además de algunos que analizaban la eficiencia de los distintos programas o estrategias de vacunación. Por supuesto, no se dejaron de lado artículos que, aunque no cumplieran alguna de estas características, fuesen considerados relevantes.

En consecuencia, se desecharon aquellos estudios que no incluyesen datos de España, estuvieran escritos en un idioma diferente a los mencionados, realizados en animales o que no se ciñeran al ámbito sanitario.

RESULTADOS.

Impacto clínico de la gripe en España.

El Instituto de Salud Carlos III publica cada temporada los datos de la gripe, incluidos en los informes de la actividad de la gripe en el país y reflejados en el Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE). En esta fuente se encuentran disponibles los datos de Atención Primaria en los informes de la temporada 2003-2004 en adelante. Asimismo, desde la temporada 2010-2011 (primera de la década antes señalada), se complementa la información con datos acerca de los casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG), lo cual permite extraer más información para la elaboración del presente TFG (5).

Empezando por la incidencia de gripe, este es uno de los datos incluidos desde la temporada 2003-2004. La media anual desde dicha temporada hasta la 2019-2020 es de 2.096 casos por cada 100.000 habitantes, siendo la temporada 2004-2005 la de mayor incidencia de casos (3.147 casos/100.000 habitantes) y la siguiente, la 2005-2006, la de menor incidencia (1.373 casos/100.000 habitantes). Si nos centramos en la última década, el mayor número de casos se alcanzó en la temporada 2014-2015, con 2.365 casos/100.000 habitantes, mientras que la menor incidencia fue la de la temporada 2016-2017, con 1.650 casos/100.000 habitantes. La media de este periodo fue 2.039 casos/100.000 habitantes, superándose susodicha media en los cursos 2011-2012, 2014-2015, 2017-2018 y 2019-2020. La Figura 1 muestra los datos completos de incidencia de gripe estacional de la década.



Figura 1. Incidencia de la gripe estacional en España en el periodo 2010-2011–2019-2020.

Cabe añadir que, desde la temporada 2011-2012, los datos de incidencia aparecen desagregados por grupos de edad (el SVGE no recoge los datos exactos de la temporada 2010-2011). En concreto, los pacientes se distribuían en cuatro grupos: de 0-4 años, de 5-14 años, de 15-64 años y de más de 64 años. La tasa media de incidencia acumulada de casos confirmados de gripe en todos los grupos de edad fue de 2.037 casos/100.000 habitantes. La incidencia media por grupos de edad fue, para el grupo de 0-4 años, de 4.902 casos/100.000 habitantes; para el de 5-14 años, de 4.099 casos/100.000 habitantes; para el de 15-64 años, de 1.630 casos/100.000 habitantes; para el de mayores de 64 años, de 793 casos/100.000 habitantes. De este modo, una primera aportación parece apuntar a que la incidencia resulta inversamente proporcional a la edad. Este hecho queda reflejado gráficamente en la Figura 2.

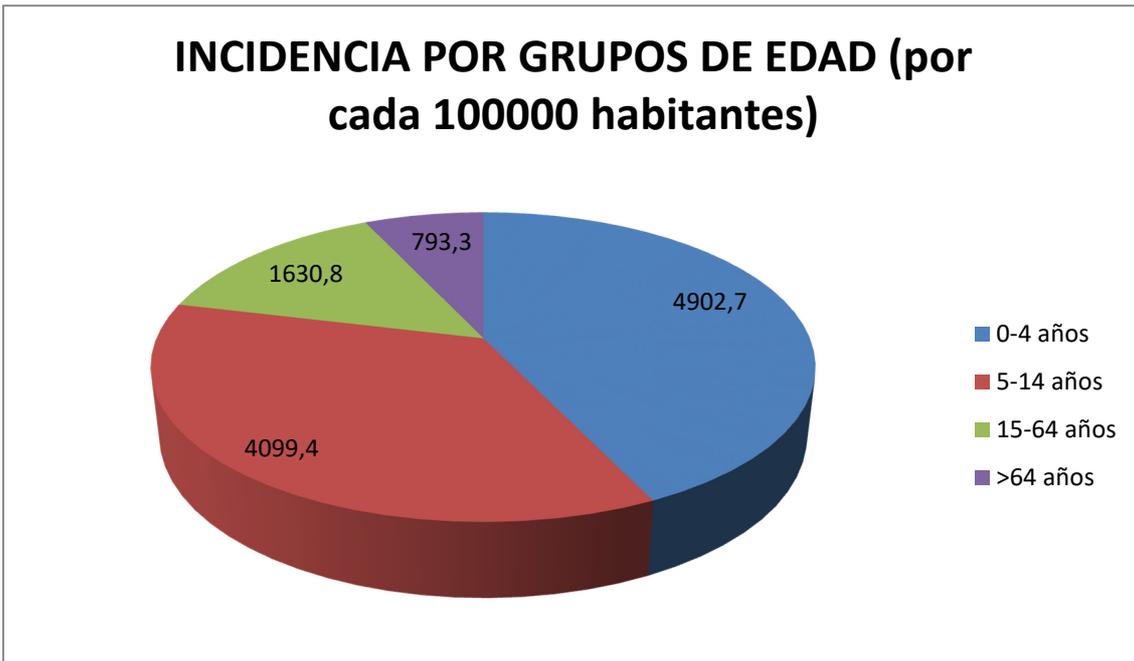


Figura 2. Incidencia de la gripe estacional durante el periodo 2011-2012--2019-2020 en España desagregada por grupos de edad.

Un aspecto adicional en lo que a la gravedad de la enfermedad se refiere alude al estudio de los pacientes hospitalizados, conocidos como casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG). Sus cifras aparecen publicadas desde la temporada 2010-2011, cuando se produjo un cambio de paradigma en el sistema de vigilancia y se decidió su inclusión. Desde la publicación del artículo de Pérez-Rubio A, et al., sólo se ha visto publicado, hasta donde hemos podido revisar, el dato de CGHCG de la temporada 2017-2018, sin incluirse, en las dos últimas temporadas, si bien sí se incluyen los datos porcentuales por grupos de edad.

De este modo, la media anual (contando las temporadas comprendidas entre 2011-2012 y 2017-2018) fue de 2.363 hospitalizaciones/100.000 habitantes. El mayor número de CGHCG se alcanzó en la temporada 2017-2018, cuando se llegó a 5.977 CGHCG/100.000 habitantes, superando los 3.101 CGHCG/100.000 habitantes de la temporada 2015-2016. Por otra parte, el menor número de CGHCG fue el de la temporada 2012-2013, con 525 hospitalizaciones/100.000 habitantes (Figura 3).

CASOS GRAVES HOSPITALIZADOS CONFIRMADOS DE GRIPE

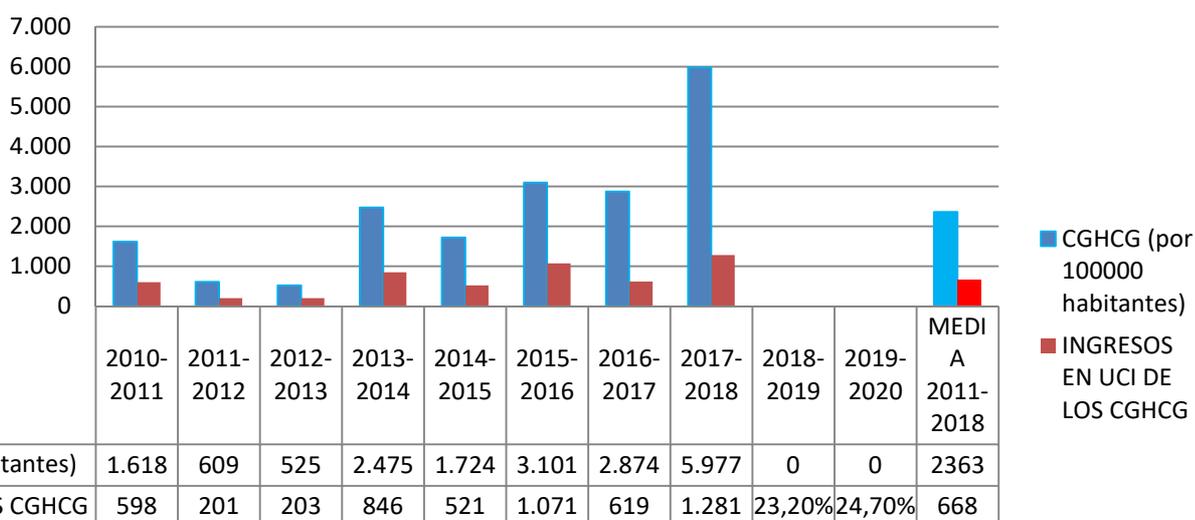


Figura 3. Casos graves hospitalizados confirmados de gripe e ingresos en UCI en el periodo 2010-2011--2019-2020.

Las últimas temporadas mostraban un patrón creciente, puesto que los tres datos más elevados de las ocho temporadas se corresponden con los tres últimos años (todos por encima de la media). De modo complementario, es preciso señalar que serían necesarios los datos de las temporadas 2018-2019 y 2019-2020 para corroborar esta afirmación.

Los datos por edades, en esta ocasión, se muestran en cinco grupos: de 0-4 años, de 5-14 años, de 15-44 años, de 45-64 años y mayores de 64 años (Figura 4). Precisamente, este último grupo es el que registra un mayor porcentaje de CGHCG, en concreto, un 50,7% de CGHCG respecto al total. Las siguientes cifras más altas son las del grupo de 45-64 años, con un 24,4%, y las del grupo de 0-4 años, con un 11,0%. Por ende, los menos afectados fueron el de 15-44 años, con un 10,9% y el de 5-14 años, que registró el 3,0% de los CGHCG. De este modo, se observa que la gravedad de la gripe es mayor cuanto mayor es la edad, así como en las edades más tempranas.

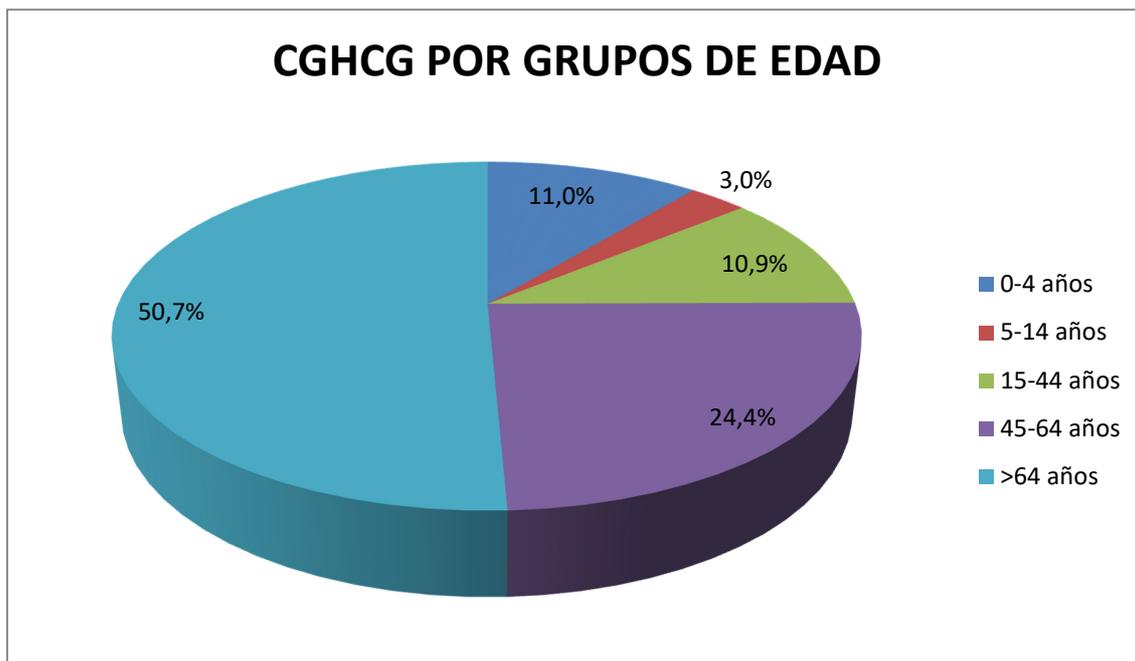


Figura 4. Distribución etaria de los CGHCG en el periodo 2010-2011--2019-2020.

Finalmente, el último informe del SVGE incorpora las tasas acumuladas de CGHCG de la década objeto de nuestro estudio, siendo la media anual igual a 13,9 casos/100.000 habitantes. La tasa más alta es la de la temporada 2017-2018 (28,1 casos/100.000 habitantes) y la más baja, la de la temporada 2012-2013 (3,8 casos/100.000 habitantes).

Estos datos se correlacionan, en mayor o menor medida, con las cifras de CGHCG por 100.000 habitantes, por lo que esto podría ser útil para estudiar el patrón ascendente que se observaba en las últimas temporadas en lo relativo a los CGHCG. Incluyendo ya las temporadas 2018-2019 y 2019-2020, tanto estas dos como la 2017-2018 (las tres últimas, por tanto) son las que poseen las mayores tasas de toda la década. Sin embargo, es cierto que, desde la 2017-2018, las tasas han ido reduciéndose, aunque siguen siendo más altas que las del resto de la década (Figura 5).

Dentro de los CGHCG, existe un grupo, de una mayor gravedad, que constituyen los ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos. A semejanza de lo que ocurría con los CGHCG, los datos expresados de forma absoluta sólo aparecen hasta la temporada 2017-2018. Sin embargo, en esta ocasión, están disponibles los datos porcentuales de los ingresados en UCI con respecto al total de CGHCG desde la temporada 2010-2011 en adelante (Figura 6).

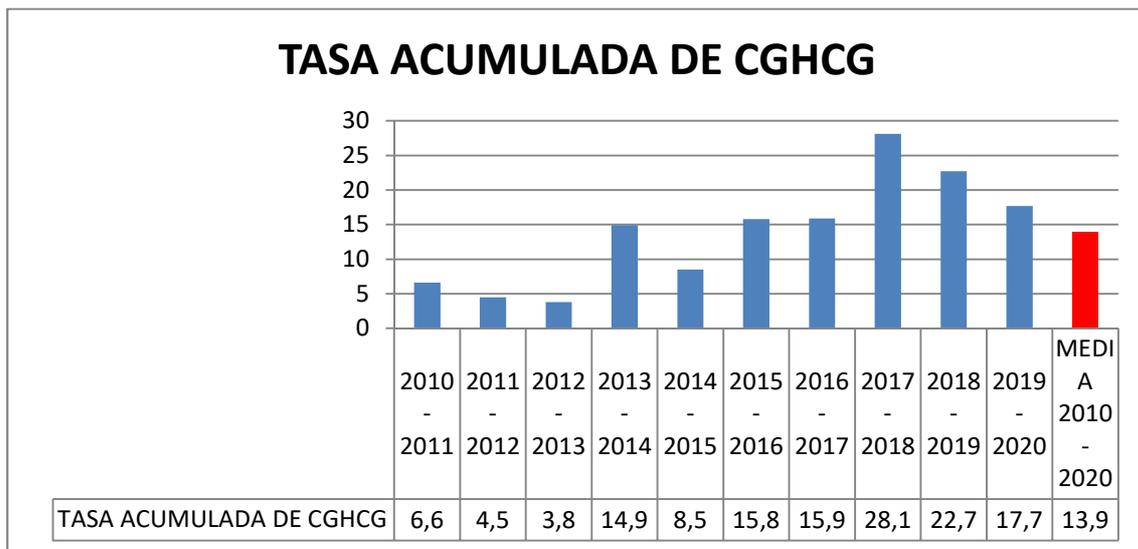


Figura 5. Tasas acumuladas de CGHCG durante la década 2010-2011–2019-2020.

En este caso, las proporciones más altas de ingresados en UCI se alcanzaron durante los seis primeros años de la década, siendo especialmente relevantes los valores de las temporadas 2012-2013 y 2010-2011, cuando, respectivamente, el 43,2% y el 40,8% de los pacientes hospitalizados fueron ingresados en UCI (203 de 525 CGHCG y 598 de 1.618 CGHCG, respectivamente). En las otras cuatro temporadas de las seis indicadas, la cifra sobrepasó el 30%, antes de descender bruscamente hasta el 21,7% (619 ingresos en UCI de 2.874 CGHCG) de la temporada 2016-2017. Este dato fue el más bajo de este periodo de tiempo y, desde entonces, no se ha superado tan siquiera el 25%. Sí que es necesario mencionar que, a diferencia de lo sucedido con las tasas acumuladas de CGHCG, se denota un aumento en el porcentaje de ingresos en UCI que comienza en la temporada 2017-2018, sin, por supuesto, alcanzarse los valores de principios de la década.

Paradójicamente, en términos absolutos, la temporada en la que mayor número de ingresos en UCI hubo fue la 2017-2018 (no se dispone de datos de las dos últimas), con un total de 1.281. Sin embargo, al haber 5.977 CGHCG esa temporada, el porcentaje de ingresados en UCI respecto a los hospitalizados fue el segundo más bajo del periodo (21,8%).

Otro paso más es el que obliga a centrarse en las defunciones. Para esta década, se dispone del porcentaje de defunciones sucedidas en los casos hospitalizados graves, así como de aquellos fallecimientos acaecidos en los pacientes de la UCI (Figura 6).

Con respecto al primer aspecto, los porcentajes de defunciones de los CGHCG oscilaron desde el 8,6% de la temporada 2011-2012 hasta el 17,5% de la temporada 2018-2019. Por su

parte, la media anual de los diez cursos fue de 13,6% de defunciones entre los CGHCG. Los valores más altos de mortalidad se han alcanzado en los últimos años (desde la temporada 2016-2017) a excepción de la última temporada, cuando el valor de 13,1% fue el único que no sobrepasó el 16% y el más bajo desde el curso 2015-2016 (12,2%).

Conviene señalar que, salvo en la temporada 2014-2015, cuando falleció el 15,7% de los hospitalizados, en el intervalo desde la 2010-2011 a la 2015-2016 siempre se llegó a registrar un porcentaje menor del 12,5%. De este modo, son los cuatro últimos años de la década en los que se ha superado la media, con las ya mencionadas excepciones de 2014-2015 (anterior a este periodo pero que sí la superó) y de 2019-2020 (de este periodo pero que no la superó).

Durante estos diez años, el grupo de edad más afectado en lo relativo a fallecimientos fue el de 65 años o más, que concentra el 72% de las defunciones de CGHCG. El grupo de 45-64 años

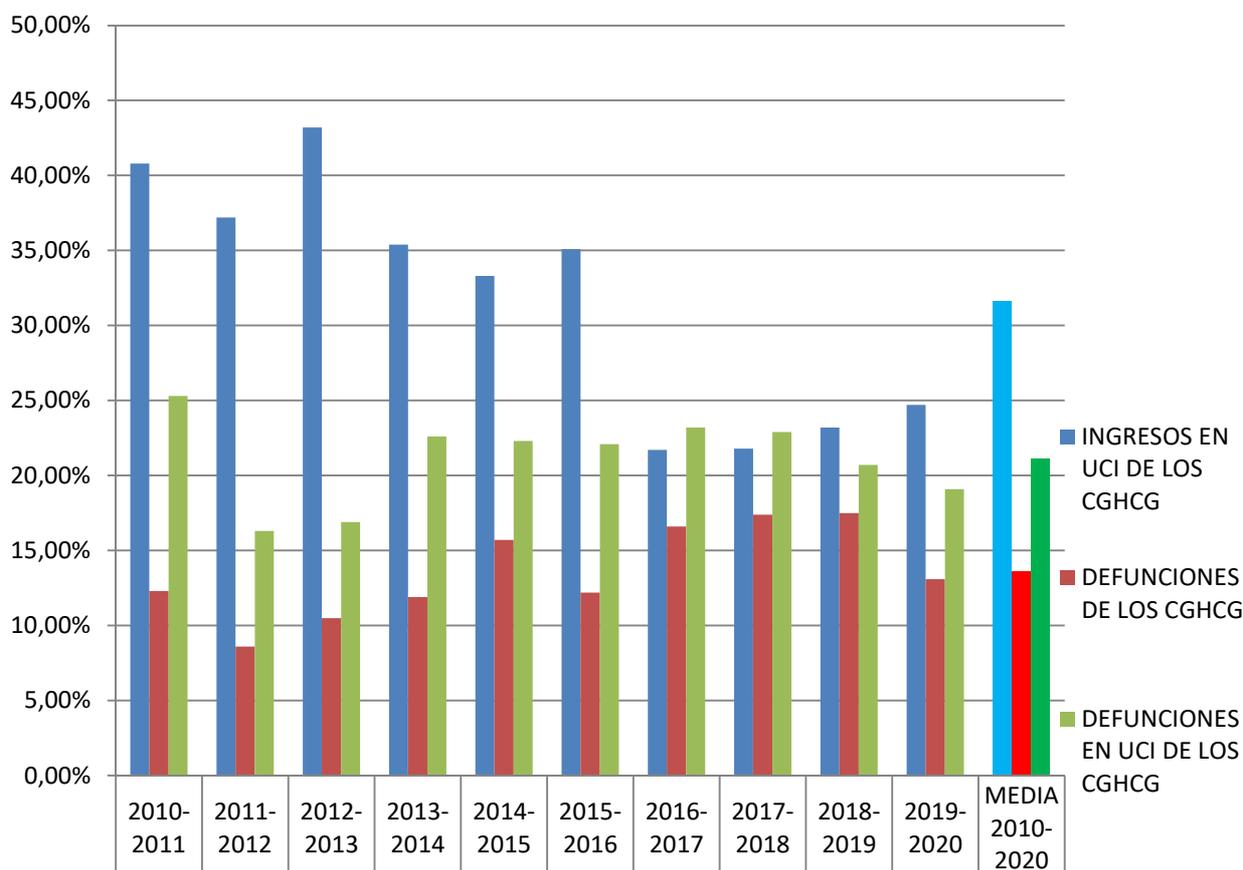


Figura 6. Porcentaje de CGHCG ingresados en UCI, porcentaje de defunciones de los CGHCG y porcentaje de defunciones en UCI de los CGHCG.

concentró el 20,3% de estas defunciones mientras que, el de menores de 45 años, fue el menos damnificado, con un 7,5% de defunciones entre los hospitalizados (Figura 7).

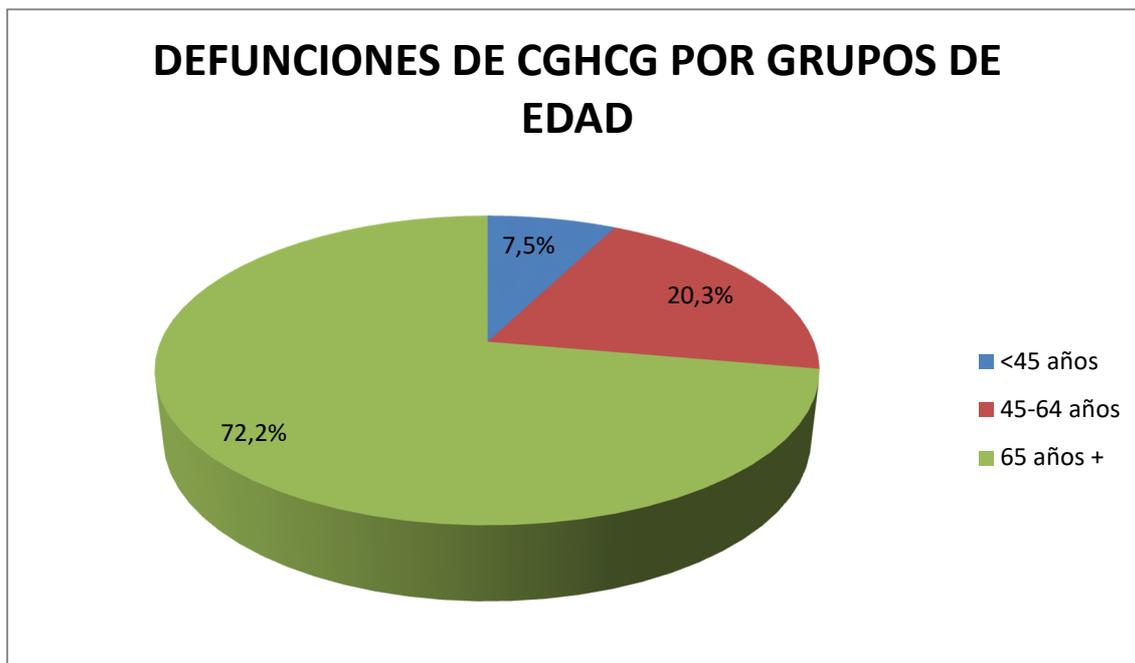


Figura 7. Porcentajes de defunciones entre los CGHCG por grupos de edad.

Por otra parte, los fallecidos que habían ingresado en la UCI (Figura 6) alcanzaron su máximo en la temporada 2010-2011, cuando las defunciones constituían el 25,3% de los ingresados en cuidados intensivos. En la temporada siguiente, en la 2011-2012, por el contrario, las muertes entre los ingresados en UCI eran el 16,3%, mínimo de la década. Durante esta época, la media fue de 21,1%. Hay que señalar que los dos últimos cursos (20,7% en el 2018-2019 y 19,1% en el 2019-2020) han sido los de menor porcentaje desde el 16,9% de la temporada 2012-2013 (el segundo más bajo de la década).

Impacto económico de la gripe en España. Evaluaciones económicas de los programas de vacunación antigripal.

En los últimos años, ha disminuido el número de trabajos dedicados al análisis de las consecuencias en materia económica que conlleva la gripe a nivel español.

Sin embargo, lo que sí que existe, sin ser todavía en una cantidad importante, son artículos que tratan el tema indirectamente, especialmente en estudios coste-efectividad de los diferentes programas de vacunación.

Uno de los más recientes es el artículo de Crépey et al., publicado en el año 2020, que incluye un análisis de los costes económicos derivados del virus gripal B durante el periodo 2011-2018 (8 temporadas), tanto el coste total como el coste medio de una temporada. Esta situación está englobada en el marco de una vacunación mediante vacuna trivalente (TIV). Analiza también las diferencias que existirían empleando la vacuna cuadrivalente (QIV, bien extendida en el país), según diferentes estrategias (2).

Los resultados se muestran en la Tabla 1, extraída de ese artículo (2):

Tabla 1. Impacto de la gripe en España a nivel económico y costes evitados con las diferentes estrategias que incluyen la QIV.

Current situation (TIV)	Yearly average		Total over the 8 seasons (2011–2018)	
Outpatient visits	3,710,639 €	-	29,685,115 €	-
Hospitalizations	65,627,471 €	-	525,019,766 €	-
Deaths	11,888,318 €	-	95,106,546 €	-
Productivity losses	34,410,751 €	-	275,286,007 €	-
	New situation	Difference	New situation	Difference
Scenario 1 (QIV in eligible groups at current VCR)				
Outpatient visits	3,177,871 €	-532,768 €	25,422,972 €	-4,262,143 €
Hospitalizations	52,247,448 €	-13,380,022 €	417,979,588 €	-107,040,178 €
Deaths	9,347,429 €	-2,540,889 €	74,779,434 €	-20,327,112 €
Productivity losses	29,749,405 €	-4,661,346 €	237,995,237 €	-37,290,770 €
Scenario 2 (QIV in <65y at current VCR, TIV in >= 65y at current VCR)				
Outpatient visits	3,615,048 €	-95,591 €	28,920,386 €	-764,729 €
Hospitalizations	63,693,607 €	-1,933,864 €	509,548,854 €	-15,470,912 €
Deaths	11,524,231 €	-364,087 €	92,193,851 €	-2,912,695 €
Productivity losses	33,390,188 €	-1,020,563 €	267,121,503 €	-8,164,504 €
Scenario 3 (QIV in >= 65y at current VCR, TIV in <65y at current VCR)				
Outpatient visits	3,229,757 €	-480,882 €	25,838,058 €	-3,847,057 €
Hospitalizations	53,118,653 €	-12,508,818 €	424,949,222 €	-100,070,544 €
Deaths	9,509,338 €	-2,378,980 €	76,074,704 €	-19,031,842 €
Productivity losses	30,325,479 €	-4,085,272 €	242,603,834 €	-32,682,173 €

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233526.t004>

Como en la referida Tabla 1 se indica, los costes se dividen en los ocasionados por las hospitalizaciones (65.627.421 € de media anual, la partida más alta), los costes derivados de las visitas ambulatorias a Atención Primaria (3.710.639 € de media al año, la partida de menor cuantía), los costes por fallecimiento del paciente (11.888.318 € como media anual) y, como costes indirectos, la pérdida de productividad (34.410.751 € anuales). La suma de costes medios asciende a 115.637.179 € anuales.

En los ocho años señalados, los costes totales equivalen a 925.097.434 €, distribuyéndose en 525.019.766 € por hospitalizaciones, en 29.685.115 € derivados de Atención Primaria, en 95.106.546 € por defunciones y 275.286.007 € debidos a costes indirectos (al absentismo laboral y a la pérdida de productividad).

Este mismo estudio, tras la evaluación económica de las diferentes estrategias de vacunación, concluyó que las estrategias que implicaban la QIV en personas de 65 años o mayores eran las más coste-efectivas. Aunque se incrementaban los costes derivados de la vacunación (la vacuna trivalente es más barata), se evitaban tanto las visitas a Atención Primaria, como las hospitalizaciones y las defunciones, así como el número total de casos (2).

Tabla 2. Eventos adversos evitados con la aplicación de las diferentes estrategias de vacunación empleando la QIV.

Outcomes	Yearly average			Total over the 8 seasons (2011–2018)			Relative difference
	Current situation	New situation	Difference	Current situation	New situation	Difference	
Scenario 1: (QIV in eligible groups at current VCR)							
Number of cases	905,477	766,770	-138,707	7,243,815	6,134,161	-1,109,654	-15.3%
Number of outpatient visits	73,473	62,725	-10,748	587,784	501,801	-85,982	-14.6%
Number of hospitalizations	15,907	12,728	-3,179	127,254	101,825	-25,429	-20.0%
Number of deaths	905	713	-192	7,242	5,704	-1,538	-21.2%
Scenario 2: (QIV in <65y at current VCR, TIV in ≥65y at current VCR)							
Number of cases	905,477	882,095	-23,382	7,243,815	7,056,758	-187,057	-2.6%
Number of outpatient visits	73,473	71,590	-1,883	587,784	572,717	-15,067	-2.6%
Number of hospitalizations	15,907	15,460	-447	127,254	123,678	-3,576	-2.8%
Number of deaths	905	878	-27	7,242	7,026	-215	-3.0%
Scenario 3: (QIV in ≥65y at current VCR, TIV in <65y at current VCR)							
Number of cases	905,477	779,642	-125,835	7,243,815	6,237,135	-1,006,680	-13.9%
Number of outpatient visits	73,473	63,784	-9,689	587,784	510,274	-77,510	-13.2%
Number of hospitalizations	15,907	12,940	-2,967	127,254	103,518	-23,736	-18.7%
Number of deaths	905	725	-180	7,242	5,804	-1,438	-19.9%

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233526.t003>

Las estrategias implicaban la sustitución de la TIV por la QIV a todos la población posible (escenario 1), sólo a los menores de 65 años (escenario 2) o sólo a los de 65 años o mayores (escenario 3). Las Tablas 1, 2 y 3 muestran que, a pesar del aumento de costes, las tres estrategias reducen el impacto de la gripe estacional (2).

Se determinó, además, que, aunque cualquiera de las tres estrategias resultaba coste-efectiva (la relación coste-efectividad incremental no superaba el umbral de 25.000 €/QALY, que se toma como punto de corte en España de la evaluación de la coste-efectividad), la más adecuada era implementar la vacunación con vacuna cuadrivalente a todos los grupos candidatos a la vacunación (escenario 1). Dado que esto no es posible en una sola temporada, un primer paso sería la administración de vacuna cuadrivalente a las personas de 65 o más años (escenario 3), pues son las que más se beneficiarían (2).

Tabla 3. Diferencias entre costes y reducción de hospitalizaciones y defunciones aplicando las distintas estrategias de vacunación.

	Current situation	95% CI	New situation	95% CI
Scenario 1: QIV all eligible groups				
TOTAL costs (direct & societal, disc.) (€)	462,963,000	[410,462,000; 526,877,000]	469,429,000	[420,261,000; 528,359,000]
Total number of hospitalizations	50,630	[44,800; 57,400]	47,480	[42,000; 53,700]
Total number of deaths	2,920	[2,530; 3,320]	2,730	[2,370; 3,100]
Scenario 2: QIV <65y				
TOTAL costs (direct & societal, disc.) (€)	462,508,000	[414,574,000; 532,754,000]	461,826,000	[414,302,000; 531,372,000]
Total number of hospitalizations	50,790	[44,900; 57,700]	50,340	[44,500; 57,200]
Total number of deaths	2,920	[2,540; 3,380]	2,900	[2,510; 3,350]
Scenario 3: QIV +65y				
TOTAL costs (direct & societal, disc.) (€)	459,760,000	[415,006,000; 527,887,000]	465,658,000	[423,355,000; 530,595,000]
Total number of hospitalizations	50,880	[44,900; 56,900]	47,920	[42,300; 53,500]
Total number of deaths	2,920	[2,530; 3,310]	2,740	[2,380; 3,110]

CI: credibility intervals; QIV: quadrivalent influenza vaccine.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233526.t005>

Otro trabajo parecido publicado en el año 2016, por García et al., llega a conclusiones similares (6).

Por otra parte, el estudio de Nazco et al., una revisión sistemática de diferentes evaluaciones de coste-efectividad de la vacunación en niños y adultos publicada en el año 2018, llega a la conclusión de que la vacunación en niños puede, incluso, llegar a suponer un ahorro a largo plazo desde la perspectiva social, si bien se requiere una cobertura vacunal del 50%. Además, indica que también sería coste-efectiva y ahorraría costes desde la perspectiva social la vacunación de la población adulta de entre 50 y 64 años. La mayor limitación de este trabajo es que es una revisión que no incluye estudios realizados en la población española, si bien explica que podrían extrapolarse los resultados obtenidos de países europeos similares a España. A pesar de ello, también aclara que se necesitan mayores evidencias para realizar con certeza esta extrapolación (7).

DISCUSIÓN.

La gripe estacional ha alcanzado una incidencia media de 2.033,9 casos/100.000 personas. Los grupos de edad más afectados en estos términos son los de 0-4 años y los de 5-14 años (por tanto, los menores de 15 años). Dado que la población española cuenta, aproximadamente, con 47 millones de habitantes, más de 950.000 personas se contagiarán de gripe al año y será confirmada por un laboratorio, apareciendo en el SVGE. El artículo original, incluso, alude a que los sistemas de información de Atención Primaria registran incidencias hasta cuatro veces superiores (4).

A su vez, en lo referido a los CGHCG, con una media de 2.363 CGHCG/100.000 habitantes (2010-2018) y una tasa acumulada de 13,9, la población más afectada es la de edad igual a 65

o mayor. De estos pacientes, el 31,6% de media requiere ingresar en una Unidad de Cuidados Intensivos y, en total, fallecerán el 13,6% (incluido el 21,1% de los ingresados en UCI). Nuevamente, los más afectados son los de 65 o más años de edad.

En los últimos años, la tasa acumulada de CGHCG ha experimentado un aumento con respecto a los anteriores cursos de la década, así como la de defunciones entre hospitalizados graves, mientras que ha descendido el porcentaje de los casos graves que tienen que ingresar en UCI y el de fallecidos en UCI.

Existen limitaciones de la red de vigilancia, como ya se aclaró en el trabajo original (no se hace test de diagnóstico virológico de gripe a todos los casos sospechosos, no todos los hospitales públicos ni todas las CCAA aparecen representados, no se registran todas las hospitalizaciones por gripe, sólo los casos graves), que pueden alterar los datos relacionados con estos CGHCG (4).

A nivel económico, a pesar de que no se han publicado artículos en un número elevado, los existentes dan una idea de los costes de la gripe, que alcanzan cifras mayores a los 115 millones de euros, incluyendo más de 34 millones debidos a costes indirectos, por una parte. Por otra, evalúan el coste-efectividad de las distintas estrategias de vacunación, llegando a conclusiones tales como la mayor coste-efectividad de las vacunas cuadrivalentes, que pueden implicar ahorros, incluso, de 21 millones de euros anuales de media (y hubieran supuesto un ahorro de más de 168 millones desde 2011 a 2018) (2), o los beneficios que supondría la vacunación de la población infantil. Además, estos últimos estudios incluyen modelos dinámicos y hacen mención a los mayores efectos favorables que se obtendrían desde la perspectiva de la sociedad (7). Serían interesantes estudios elaborados más allá del 2018 para disponer de la información lo más actualizada posible.

Para posteriores actualizaciones, sería interesante y, posiblemente, fundamental la inclusión del análisis que ha tenido la pandemia de COVID-19 en la gripe estacional, tanto de forma directa como indirectamente a partir de la implementación de medidas para reducir la transmisibilidad de aquella.

CONCLUSIONES.

La gripe estacional en España, cada año, ocasiona daños significativos tanto en la sociedad como en el Sistema Nacional de Salud, traducidos en cursos de enfermedad más severos, con

complicaciones, en ingresos y en fallecimientos. En los últimos años, han aumentado la tasa de casos más graves y el porcentaje de defunciones. Este hallazgo no es homogéneo, sino que existen grupos de especial riesgo, tales como los ancianos o los pacientes de patologías crónicas.

Los daños implican, directa o indirectamente, una afectación a nivel económico importante y que puede verse reducida (al igual que su equivalente clínica) mediante la vacunación, con estrategias cada vez más coste-efectivas.

Por todo ello, al ser una patología que entraña consecuencias graves, pero de prevención relativamente sencilla, es necesaria la concienciación de la población y de los profesionales del Sistema Sanitario acerca del impacto de la gripe y de su relevancia, sobre todo en las últimas temporadas (estos últimos diez cursos), y, de este modo, poder tomar las medidas pertinentes para proteger a la sociedad de esta enfermedad.

AGRADECIMIENTOS:

Quiero mostrar todo mi agradecimiento al Dr. José María Eiros Bouza por sus inestimables ayuda y consejos, al Dr. Alberto Pérez-Rubio por su valiosa colaboración y a mi familia por el apoyo que me han brindado tanto en este último año de Carrera como en este Proyecto.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Influenza (Seasonal) [Internet]. [citado 6 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
2. Crépey P, Redondo E, Díez-Domingo J, Lejarazu RO de, Martín-Torres F, Miguel ÁG de, et al. From trivalent to quadrivalent influenza vaccines: Public health and economic burden for different immunization strategies in Spain. PLOS ONE. 21 de mayo de 2020;15(5):e0233526.
3. 2021_03_15_surveillance_update_389.pdf [Internet]. [citado 18 de abril de 2021]. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/influenza-updates/2021/2021_03_15_surveillance_update_389.pdf?sfvrsn=8c42d858_5
4. Pérez-Rubio A, Platero L, Eiros Bouza JM. Gripe estacional en España: carga clínica y económica y programas de vacunación. Medicina Clínica. julio de 2019;153(1):16-27.
5. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica [Internet]. [citado 9 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://vgripe.isciii.es/inicio.do;jsessionid=83BBB6188ED4D7A2D46CA516CB44977F>

6. García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. septiembre de 2016;12(9):2269-77.
7. Nazco CV, Lorenzo BG, Pérez G, García NB, Linertová R, Rodríguez JF, et al. Coste-efectividad de la vacunación contra la gripe estacional para diferentes grupos de edad: una revisión sistemática. *Rev Esp Salud Pública*. :17.

TAMBIÉN UTILIZADAS PARA CONSULTA:

8. Informe_GRIPE_Temporada_2010-11_07092011.pdf [Internet]. [citado 30 de marzo de 2021]. Disponible en:
https://vgripe.isciii.es/documentos/20102011/InformesAnuales/Informe_GRIPE_Temporada_2010-11_07092011.pdf
9. Vigilancia de la Gripe en España.pdf [Internet]. [citado 19 de marzo de 2021]. Disponible en:
https://vgripe.isciii.es/documentos/20112012/InformesAnuales/Informe_GRIPE_Temporada_2011-12_v.3septiembre2012.pdf
10. Vigilancia de la Gripe en España.pdf [Internet]. [citado 27 de marzo de 2021]. Disponible en:
https://vgripe.isciii.es/documentos/20122013/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2012-13_18sep2013.pdf
11. Vigilancia de la Gripe en España.pdf [Internet]. [citado 27 de marzo de 2021]. Disponible en:
https://vgripe.isciii.es/documentos/20132014/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2013-2014_v19022015.pdf
12. Vigilancia de la Gripe en España.pdf [Internet]. [citado 27 de marzo de 2021]. Disponible en:
https://vgripe.isciii.es/documentos/20142015/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2014-2015_vf_29092015.pdf
13. Vigilancia de la Gripe en España.pdf [Internet]. [citado 13 de febrero de 2021]. Disponible en:
https://vgripe.isciii.es/documentos/20152016/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2015-2016_v16082016.pdf
14. Vigilancia de la Gripe en España.pdf [Internet]. [citado 13 de febrero de 2021]. Disponible en:
https://vgripe.isciii.es/documentos/20162017/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2016-2017_v.28septiembre2017.pdf
15. Informe_Vigilancia_GRIPE_2017-2018_27julio2018.pdf [Internet]. [citado 13 de febrero de 2021]. Disponible en:
https://vgripe.isciii.es/documentos/20172018/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2017-2018_27julio2018.pdf

16. Vigilancia de la Gripe en España.pdf [Internet]. [citado 13 de febrero de 2021]. Disponible en:
https://vgripe.isciii.es/documentos/20182019/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2018-2019_22julio2019.pdf
17. Delgado-Sanz et al. - Vigilancia de la Gripe en España.pdf [Internet]. [citado 13 de febrero de 2021]. Disponible en:
https://vgripe.isciii.es/documentos/20192020/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2019-2020_03092020.pdf
18. Oliva J, Delgado-Sanz C, Larrauri A, the Spanish Influenza Surveillance System. Estimating the burden of seasonal influenza in Spain from surveillance of mild and severe influenza disease, 2010-2016. *Influenza Other Respi Viruses*. enero de 2018;12(1):161-70.
19. Oliva J, Sanz CD, Mazagatos C, Larrauri A. Gravedad de la epidemia gripal 2017-18 en España. *Boletín epidemiológico semanal*. 14 de octubre de 2019;27(1):1-10.
20. Oliva J, Sanz CD, Gherasim A, Pozo F, Casas I, Larrauri A, et al. Informe de situación: Actividad gripal en la temporada 2018-19 Evaluación de riesgo hasta semana 03/2019. *Boletín epidemiológico semanal*. 13 de febrero de 2019;26(6):78-90.
21. Valderas JM, Mendivil J, Parada A, Losada-Yáñez M, Alonso J. Development of a Geographic Filter for PubMed to Identify Studies Performed in Spain. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 1 de enero de 2006;59(12):1244-51.
22. Nielsen J, Vestergaard LS, Richter L, Schmid D, Bustos N, Asikainen T, et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? *Clinical Microbiology and Infection*. 1 de octubre de 2019;25(10):1266-76.
23. Ríos SS, Moreno SL. Comprehensive care home unit: reduction of hospital resources during influenza outbreaks. *Rev Esp Salud Pública*. 2 de noviembre de 2018; 92: e201811080 :10.

IMPACTO CLÍNICO Y ECONÓMICO DE LA GRIPE EN ESPAÑA: ESTUDIO DE LA DÉCADA 2010-2020.



Autor: Jaime González Gutiérrez¹, Tutores: José María Eiros Bouza², Alberto Pérez-Rubio³.

¹Estudiante de 6º de Medicina, Facultad de Medicina de Valladolid.

²Catedrático de Microbiología, Facultad de Medicina de Valladolid.

³Subdirector Médico, Hospital de Ávila, Complejo Asistencial de Ávila.

RESUMEN/INTRODUCCIÓN:

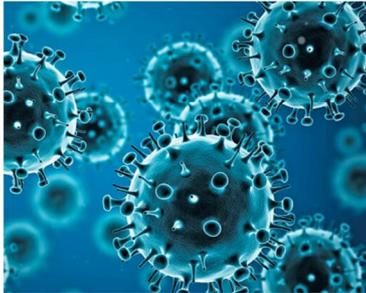
La gripe es una enfermedad infecciosa ocasionada por los virus del género *Influenza*, siendo el A y el B los de mayor importancia en el ser humano.

Según la OMS, las epidemias pueden causar, en todo el mundo, entre 3 y 5 millones de casos graves de gripe al año, condicionando entre 290.000 y 650.000 muertes. En España, la incidencia media supera los 2.000 casos/100.000 habitantes. La morbimortalidad conlleva absentismo laboral, visitas a Atención Primaria, ingresos y defunciones. Existen grupos de especial riesgo (edades extremas, inmunodeprimidos, trabajadores del ámbito sanitario...).

El impacto económico se basa en costes directos (hospitalizaciones, gastos médicos) e indirectos (absentismo laboral, pérdida de productividad). En España, los costes medios anuales pueden superar los 115 millones de euros.

La principal estrategia de prevención de la gripe es la vacunación, que puede ser coste-efectiva y disminuir la carga clínica y económica.

Por todo ello, la gripe es un grave problema de salud pública, con especial relevancia en el ámbito de la Medicina, y con una marcada importancia clínica y económica.



Representación del virus de la gripe, extraída de <https://hospitalcmq.com/es/enfermedades-y-condiciones/que-es-la-influenza/>

OBJETIVOS:

Este TFG pretende actualizar los datos de carga clínica y económica de la gripe en España utilizando, para ello, la revisión anterior de Pérez-Rubio A, et al.

Los datos se presentan como un resumen de las últimas diez temporadas, tiempo comprendido desde el curso 2010-2011, primero tras la pandemia de gripe A, hasta el 2019-2020, último antes de la pandemia de COVID-19.

Así, se busca analizar el impacto de la gripe y sensibilizar a la Sociedad acerca de la importancia de la prevención, sobre todo de la vacunación.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se ha revisado la literatura en las bases de datos de Medline, EBm Reviews y Embase entre febrero y marzo de 2021, mientras que los datos epidemiológicos se localizaron en la página web del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España, del Instituto de Salud Carlos III.

Se empleó un lenguaje controlado y operadores booleanos, estableciéndose parámetros para encontrar trabajos publicados en español, inglés o catalán desde 2018 sobre la gripe en España y realizados con seres humanos. Los mismos analizaban las consecuencias de la gripe o la eficiencia de las estrategias de vacunación.

RESULTADOS:

La gripe estacional ha alcanzado una incidencia media de 2.033,9 casos/100.000 personas (Figura 1). Los grupos etarios más afectados en estos términos son los de 0-4 años y los de 5-14 años (Figura 2). Dado que la población española cuenta con unos 47 millones de habitantes, más de 950.000 personas se contagiarán de gripe al año y será confirmada por laboratorio, aunque, esta incidencia puede ser hasta cuatro veces mayor por los pacientes que no consultan. Respecto a los CGHCG, con una media de 2.363 CGHCG/100.000 habitantes (2010-2018) (Figura 3) y una tasa acumulada de 13,9, la población más afectada es la de edad igual a 65 o mayor (Figura 4). De estos pacientes, el 31,6% de media requiere ingresar en una UCI y, en total, fallecerán el 13,6% (incluido el 21,1% de los ingresados en UCI) (Figura 6). Nuevamente, los más afectados son los de 65 o más años de edad.

En los últimos años, la tasa acumulada de CGHCG ha experimentado un aumento con respecto a los anteriores cursos de la década, así como la de defunciones entre CGHCG, mientras que han descendido el porcentaje de los casos graves que ingresan en UCI y el de fallecidos en UCI.

A nivel económico, los costes alcanzan cifras mayores a los 115 millones de euros (Tabla 1), incluyendo más de 34 millones debidos a costes indirectos. En cuanto a las estrategias de vacunación, las vacunas cuadrivalentes son más coste-efectivas (Tabla 3) y pueden implicar ahorros de 21 millones de euros al año de media, además de mayores efectos favorables desde la perspectiva de la Sociedad.



Figura 1. Incidencia de la gripe estacional en España en el periodo 2010-2011-2019-2020.



Figura 2. Incidencia de la gripe estacional durante el periodo 2010-2011-2019-2020 en España desagregada por grupos de edad.

CASOS GRAVES HOSPITALIZADOS CONFIRMADOS DE GRIPE

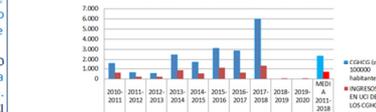


Figura 3. Casos graves hospitalizados confirmados de gripe e ingresos en UCI en el periodo 2010-2011-2019-2020.

CGHCG POR GRUPOS DE EDAD

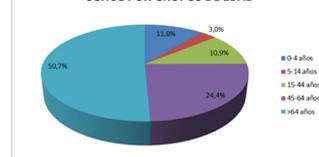


Figura 4. Distribución etaria de los CGHCG en el periodo 2010-2011-2019-2020.

Tabla 1. Impacto de la gripe en España a nivel económico y costes evitados con las diferentes estrategias que incluyen la QIV.

	Costes evitados (€)	Costes evitados (€)	Costes evitados (€)
Costes evitados (€)	3.700.000	3.700.000	3.700.000
Hospitalizaciones	40.427.474	33.035.744	7.391.730
Defunciones	18.986.104	15.136.744	3.849.360
Productivos losses	54.976.714	27.266.714	27.710.000
Suma 1 QIV en el grupo de edad 0-4 años			
Hospitalizaciones	1.177.414	1.177.414	0
Defunciones	52.214.044	52.214.044	0
Productivos losses	3.426.424	3.426.424	0
Suma 2 QIV en el grupo de edad 5-14 años			
Hospitalizaciones	1.177.414	1.177.414	0
Defunciones	52.214.044	52,214,044	0
Productivos losses	3.426.424	3,426,424	0
Suma 3 QIV en el grupo de edad 15-64 años			
Hospitalizaciones	1.177.414	1,177,414	0
Defunciones	52,214,044	52,214,044	0
Productivos losses	3,426,424	3,426,424	0
Suma 4 QIV en el grupo de edad 65 años			
Hospitalizaciones	1,177,414	1,177,414	0
Defunciones	52,214,044	52,214,044	0
Productivos losses	3,426,424	3,426,424	0

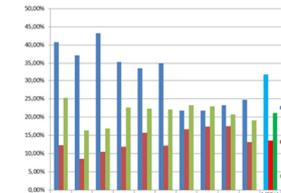


Figura 5. Porcentaje de CGHCG ingresados en UCI, porcentaje de defunciones de los CGHCG y porcentaje de defunciones en UCI de los CGHCG.

Tabla 3. Diferencias entre costes y reducción de hospitalizaciones y defunciones aplicando las distintas estrategias de vacunación.

	Costes evitados	95% CI	New situation	95% CI
Suma 1 QIV en el grupo de edad 0-4 años				
CGHCG	412.863,000	(410.402,000; 415.324,000)	489.429,000	(486.264,000; 492.594,000)
Total number of hospitalizations	36,930	(34,880; 39,000)	47,480	(42,060; 53,000)
Total number of deaths	2,920	(2,530; 3,300)	2,730	(2,370; 3,090)
Suma 2 QIV en el grupo de edad 5-14 años				
CGHCG	442,750,000	(441,570,000; 443,930,000)	461,820,000	(459,960,000; 463,680,000)
Total number of hospitalizations	36,790	(34,880; 39,000)	36,340	(34,560; 38,120)
Total number of deaths	2,920	(2,530; 3,300)	2,900	(2,510; 3,290)
Suma 3 QIV en el grupo de edad 15-64 años				
CGHCG	439,700,000	(437,860,000; 441,540,000)	461,820,000	(459,960,000; 463,680,000)
Total number of hospitalizations	36,900	(34,900; 38,900)	47,480	(42,060; 53,000)
Total number of deaths	2,920	(2,530; 3,300)	2,730	(2,370; 3,090)

CI: credibility intervals; QIV: quadrivalent influenza vaccine.

CONCLUSIONES:

La gripe estacional en España ocasiona daños en la Sociedad y en el Sistema Nacional de Salud, como cursos de enfermedad severos, ingresos o fallecimientos. En los últimos años, han aumentado la tasa de casos más graves y el porcentaje de defunciones, siendo grupos de especial riesgo los ancianos o las personas con patologías crónicas.

Los daños implican, directa o indirectamente, una repercusión económica y que puede verse reducida (a igual que su equivalente clínica) mediante la vacunación, cada vez más coste-efectiva. Es necesario concienciar a la población y de los profesionales del Sistema Sanitario acerca del impacto de la gripe y de su relevancia para tomar las medidas pertinentes que protejan a la sociedad de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA:

- Pérez-Rubio A, Platero I, Eiros Bouza JM. Gripe estacional en España: carga clínica y económica y programas de vacunación. Medicina Clínica. Julio de 2019;153(1):16-27.
- Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica [Internet]. [citado 9 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://vgripe.isciii.es/fnicio.do?sesionid=83BB618E8D47A2D46CA516CB44977F>
- Crépey P, Redondo E, Díez-Domingo J, Lejarazu RO de, Martín-Torres F, Miguel ÁG de, et al. From trivalent to quadrivalent influenza vaccines: Public health and economic burden for different immunization strategies in Spain. PLOS ONE. 21 de mayo de 2020;15(5):e0233526.