



ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Prevalencia y factores asociados a la vacunación frente a neumococo en pacientes ingresados en un servicio de Medicina Interna

Comino Fernández, Sandra ^{1,2}; Cueto Martín, María Isabel ^{1,2}; Lirola Andreu, Laura ^{1,2}

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Granada

² Academia de Alumnos Internos, Universidad de Granada

* Autor de correspondencia: lirolaandreulaura@gmail.com

* Fecha de envío: 05/02/2023

* Fecha de aceptación: 14/04/2023

* Fecha de publicación: 03/05/2023

Resumen

Introducción/Objetivos

Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* son una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La mejor estrategia frente a estas infecciones parece ser la administración de vacunas antineumocócicas. El objetivo de este trabajo fue evaluar la frecuencia de vacunación en pacientes ingresados en un servicio de Medicina Interna, así como los factores asociados a dicha vacunación. Asimismo, se evaluó la oportunidad de vacunación para estos pacientes durante el ingreso hospitalario.

Material y Métodos

Se diseñó un estudio observacional longitudinal retrospectivo con sentido hacia atrás dirigido a todos los pacientes que fueron ingresados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario San Cecilio durante los meses de junio a agosto de 2020.

Los datos fueron analizados haciendo uso del programa de análisis estadístico R 3.3.0+® mediante descriptivos de frecuencias y medias y test bivariantes de t de Student y chi-cuadrado. Se aceptó la existencia de asociación con valores $p < 0,050$.

Resultados

En el estudio se analizaron los posibles factores asociados a la vacunación frente al neumococo previa en 384 pacientes. Se encontró asociación entre una mayor frecuencia de vacunación frente al neumococo previa como variable principal y una mayor edad ($p < 0,001$), edad superior a 65 años ($p < 0,001$), padecer diabetes Mellitus ($p = 0,018$), enfermedad cardíaca crónica ($p < 0,001$), enfermedad renal crónica ($p = 0,037$), EPOC ($p < 0,001$), gripe ($p < 0,001$) e indicación vacuna ($p < 0,001$).

Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que la cobertura de vacunación antineumocócica es mayor en los pacientes mayores de 65 años que presentan comorbilidades asociadas. Sin embargo, las tasas de vacunación no cumplen con las expectativas. Por tanto, es necesario incrementar los recursos de la sanidad pública para concienciar a la población general sobre la importancia de cumplir con las recomendaciones.

Palabras clave: cobertura de vacunación, factores asociados, *Streptococcus pneumoniae*, vacunación antineumocócica.

Keywords: vaccination coverage, associated factors, *Streptococcus pneumoniae*, antipneumococcal vaccine.

1. Introducción

Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* son una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En España, la incidencia de la Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) es de 15,08 por 100.000 habitantes, siendo la tasa de letalidad del 11%, superior a otros países europeos (1). La administración de vacunas antineumocócicas parece ser la mejor estrategia para controlar el desarrollo de neumonía y reducir la resistencia antimicrobiana (1,2). En España, la pauta de vacunación incluye a los niños y a los adultos que forman parte de grupos de riesgo (padecer determinadas patologías, diversos estados de inmunosupresión, etc.) y a partir de los 60-65 años de edad, de acuerdo a lo establecido por la Sociedad Española de Vacunología (3,4). La enfermedad neumocócica es más común en los mayores de 65 años, en parte por los efectos de la inmunosenescencia y las frecuentes comorbilidades en este grupo de edad (1,5,6).

Se ha sugerido que la frecuencia de vacunación frente al neumococo es mayor en personas con comorbilidades, probablemente debido a la vacunación simultánea de gripe y neumococo que incrementan las oportunidades de vacunación (7). Por el contrario, la cobertura de vacunación más baja se ha apreciado entre personas que fuman y abusan del alcohol, sin diferencias entre sexos (7). No obstante, hay pocos datos disponibles sobre las coberturas de vacunación neumocócica entre adultos en los últimos años y la información sobre la aceptación de la vacunación neumocócica no está disponible de forma rutinaria (7). Además, la ENI, que incluye meningitis, sepsis, neumonía bacteriémica, etc., supone una importante causa de mortalidad en personas mayores y con comorbilidades, por lo que la vacunación de estos grupos de riesgo se convierte en prioritaria (8). Se ha observado que la cobertura vacunal frente a neumococo de las personas mayores de 65 años o con indicación de vacuna por comorbilidad son muy inferiores a lo deseado (9). Además, se desconocen los factores asociados a esa cobertura vacunal (edad, factores sociodemográficos o patologías de base que puedan ocasionar en el paciente una mayor vulnerabilidad frente a neumococo). En el servicio de Medicina Interna habitualmente ingresan pacientes que cumplen con estos criterios de vulnerabilidad y que requieren vacunación frente a neumococo. Ello supone una excelente oportunidad de vacunación. Así, si al ingreso

se detecta a pacientes vulnerables no vacunados con indicación de protección frente a neumococo, se puede rescatar a dichos pacientes incorporando la vacunación durante el ingreso hospitalario.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la frecuencia de vacunación en pacientes ingresados en un servicio de Medicina Interna, así como los factores asociados a dicha vacunación. Asimismo, se evaluó la oportunidad de vacunación para estos pacientes durante el ingreso hospitalario.

2. Material y Métodos

Este estudio se basó en las recomendaciones de la Guía STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*).

2.1. Diseño y ámbito de estudio

Se diseñó un estudio observacional longitudinal retrospectivo con sentido hacia atrás que incluyó a todos los pacientes que fueron ingresados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario San Cecilio de Granada durante los meses de junio y agosto de 2020.

Se realizó el cálculo del tamaño muestral con el programa informático GRANMO. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20 en un contraste bilateral, se precisan 151 sujetos en el primer grupo (vacunados frente al neumococo) y 101 en el segundo (no vacunados frente al neumococo) para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para el grupo 1 se espera sea de 0,60 y el grupo 2 de 0,40. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 20%. Se ha utilizado la aproximación del ARCOSENO.

Los criterios de exclusión fueron que los participantes estuvieran en condición terminal y/o que padecieran de algún problema psiquiátrico que les impidiera comprender el estudio y dar el consentimiento.

2.2. Fuentes de información y variables

Se recogieron variables sociodemográficas (edad recogida cuantitativamente y de forma dicotómica en función del punto de corte de los 65 años), variables clínicas (EPOC, enfermedad cardíaca crónica,

enfermedad hepática crónica, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, inmunodepresión, neoplasias, gripe, infección actual), y variables de vacunación (vacunación frente a neumococo previa, tipo de vacuna administrada, indicación de vacunación, vacunación intrahospitalaria). Las variables sociodemográficas y clínicas se recogieron mediante consulta de las historias clínicas en el módulo Diraya Estación Clínica®. Las variables sobre vacunación se obtuvieron consultando el módulo Diraya Vacunas®.

La base de datos de este trabajo se obtuvo gracias a la tutorización del servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Público Universitario San Cecilio.

2.3. Análisis estadístico

Los datos fueron analizados usando el programa de análisis estadístico R 3.3.0+® mediante descriptivos de frecuencias y medias y test bivariantes de t de Student y chi-cuadrado. Se consideró que existía asociación con valores $p < 0,050$.

2.4. Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Provincial de Granada con fecha 13/07/2021 y código de aceptación 20215129241. Se recogió el consentimiento informado de todos los participantes, así como una hoja informativa de los objetivos del estudio. Este estudio cumplió con todos los requerimientos de la Declaración de Helsinki sobre la investigación en humanos.

3. Resultados

Inicialmente la muestra era de 509 pacientes. Tras la aplicación de los criterios de exclusión, y descartar a 125 pacientes, la muestra final fue de un total de 384 individuos (Figura 1). La Tabla 1 describe las variables sociodemográficas, clínicas y de vacunación del neumococo de los participantes. La media de edad fue de 70,78 años ($\pm 17,80$ de desviación estándar) y de todos los participantes, 270 (70,31%) tenían más de 65 años. Del total de pacientes, 106 (27,60%) estaban diagnosticados de Diabetes Mellitus, 138 (35,94%) sufrieron enfermedad cardíaca crónica, 16 (4,17%) sufrieron de enfermedad hepática crónica, 75 (19,53%) tenían enfermedad renal crónica y 111 (28,91%)

presentaban Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Asimismo, 230 (60,69%) pacientes estaban contagiados de gripe y 328 (85,42%) tenían indicación de vacunación frente a neumococo. En su estancia hospitalaria, 198 (61,11%) pacientes tenían una infección, 28 (7,29%) estaban inmunodeprimidos y 73 (19,01%) estaban diagnosticados de neoplasia. Respecto del tipo de vacuna, 47 (29,94%) personas recibieron la vacuna conjugada VNC13 y 59 (37,58%) la vacuna VNP23. Ambas vacunas fueron administradas a 51 (32,48%) individuos. Antes de su ingreso, 158 (41,36%) usuarios habían sido vacunados de neumococo. Asumiendo un 59,63% de pérdidas de los datos, del total de 384 personas, 65 (16,93%) recibieron vacunación intrahospitalaria. De las 328 personas que tenían indicación de vacunación, 170 (44,27%) no estaban vacunadas previamente. De esas 170 personas con indicación, que no fueron vacunadas previamente, 49 (12,76%) recibieron la vacuna durante su ingreso hospitalario (Figura 2).

A continuación, se analizó edad, edad dicotómica en función del punto de corte de los 65 años, prevalencia de diabetes, enfermedad cardíaca crónica, enfermedad hepática crónica, enfermedad renal crónica, EPOC, gripe, indicación de vacunación frente a neumococo, infección existente, inmunodepresión y neoplasia (Tabla 2). En relación a las variables anteriormente expuestas, se realizó el test bivalente de t de Student para comprobar la asociación entre vacunación frente al neumococo previa y edad. Se realizó el test bivalente de chi-cuadrado para analizar la asociación entre vacunación frente al neumococo previa y las variables presentadas en la Tabla dos, salvo la variable edad. Los resultados se presentan en la Tabla 2. Se hallaron evidencias de asociación entre la vacunación frente al neumococo previa y las siguientes variables: edad ($p < 0,001$), edad superior a 65 años ($p < 0,001$), Diabetes Mellitus ($p = 0,018$), enfermedad cardíaca crónica ($p < 0,001$), enfermedad renal crónica ($p = 0,037$), EPOC ($p < 0,001$), gripe ($p < 0,001$) e indicación vacuna ($p < 0,001$). En la Figura 3 se representa el porcentaje de vacunados y no vacunados frente al neumococo en función de los factores para los que se encontró asociación.

4. Discusión

En el trabajo original de investigación, se estudió la asociación de determinados factores relacionados con haberse vacunado frente al neumococo. Nuestros resultados sugieren que existe una asociación entre estar vacunado y una mayor edad, padecer diabetes mellitus, enfermedad cardíaca crónica, enfermedad renal crónica, gripe y EPOC y estar vacunado frente a dicho patógeno. Todos los factores para los que se hallaron evidencias de asociación se presentan gráficamente en la Figura 4.

En nuestro estudio se ve reflejado que menos del 45% de los ingresados en el servicio de Medicina Interna, cuya edad media es de 70,78 años, están vacunados frente a neumococo. Estos hallazgos no se corresponden con los objetivos de vacunación esperados, lo cual ya se ha descrito anteriormente (9,10). Una posible justificación sería el desconocimiento por parte de los pacientes sobre la indicación de vacunación contra el neumococo (11). Los individuos con mejor estado de salud acuden menos a los Servicios de Atención Primaria y, por tanto, tienen menos probabilidad de recibir la vacuna y de ser informados (12). La prescripción de la vacunación por parte de los servicios de Atención Primaria es consistente, sin embargo, se ha encontrado cierta tendencia entre otros proveedores de atención médica a no prescribir la vacunación neumocócica (13, 14). Durante el ingreso, se pudo vacunar a 49 (28,82%) de los pacientes con indicación de vacunación frente a neumococo que no habían sido vacunados previamente a su ingreso, lo que supone un volumen importante de pacientes que hace que merezca la pena hacer un esfuerzo por parte de Preventiva para hacer campaña de vacunación frente al *Streptococcus pneumoniae*.

Los adultos con afecciones crónicas, como enfermedades cardíacas, diabetes o enfermedades pulmonares son un objetivo clave de la vacunación neumocócica (15) y se dedican esfuerzos adicionales para cumplir con pautas de vacunación entre estas poblaciones. Múltiples estudios reportaron que los riesgos asociados y el abordaje multidisciplinar de la diabetes aumenta la probabilidad de recibir la vacuna antineumocócica (13,16,17). Una revisión sistemática encontró una asociación entre la vacunación neumocócica y una disminución en la mortalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular. Este efecto beneficioso es lo suficientemente relevante como para que la vacunación en este grupo de población sea

recomendable (18). Se ha encontrado que existe una mayor cobertura de vacunación entre las personas con enfermedades cardíacas (6,19). La asociación entre haber recibido la vacuna antineumocócica y haberse vacunado de la gripe se ha descrito previamente y puede explicarse por la recomendación de administrar ambas vacunas simultáneamente (20,21) por los beneficios adicionales que ello conlleva (22). La EPOC es una de las principales enfermedades respiratorias que están asociadas a la ENI (23). En un estudio transversal se ha encontrado que la cobertura de la vacunación neumocócica aumentó en un 70%, en pacientes con EPOC mayores de 70 años (13,24). Los resultados obtenidos concordaron con la literatura revisada (6,9-24) en que existe una mayor cobertura de vacunación en aquellos pacientes que cumplen con los criterios de indicación de la vacuna neumocócica.

5. Limitaciones del estudio

Este estudio tuvo algunas limitaciones. En primer lugar, aunque los hallazgos muestran asociación, estos son poco representativos al incluir únicamente a pacientes que ingresaron en el servicio de Medicina Interna. Intervenciones similares en población general ayudarían a aclarar aún más los resultados. En segundo lugar, la falta de datos impidió analizar la variable sexo, la cual podría ser un factor asociado a la vacunación neumocócica. En tercer lugar, es necesario señalar que, debido a la alta tasa de pérdidas de los datos (59,63%), los resultados referentes a la oportunidad de vacunación se deben tomar con precaución por no alcanzar el tamaño muestral necesario. Por último, el análisis estadístico es limitado al no haber realizado un método de análisis multivariante que nos permita identificar posibles sesgos de confusión.

Sin embargo, nuestro estudio también cuenta con algunas fortalezas: aporta información novedosa que podría ser utilizada a beneficio de los pacientes. Es un estudio que se podría aplicar a todos los pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna, pues se han incluido a todos ellos, salvo los que estaban en situación terminal o presentaban deterioro cognitivo, por motivos éticos. Además, se han realizado los análisis estadísticos apropiados para obtener los resultados.

6. Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que la cobertura de vacunación antineumocócica es mayor en los pacientes mayores de 65 años que presentan comorbilidades asociadas. Esto puede deberse a que dichas comorbilidades suponen un mayor seguimiento por parte de los servicios de salud y, por tanto, mayor probabilidad de recibir la vacuna y ser informados. Sin embargo, las tasas de vacunación no cumplen con las expectativas. Por tanto, es necesario incrementar los recursos de la sanidad pública para concienciar a la población general sobre la importancia de cumplir con las recomendaciones. Los factores asociados a la vacunación antineumocócica no están aún bien definidos para la población general. Se requieren nuevos estudios que aborden esta cuestión.

Declaraciones

Agradecimientos

Los autores agradecen a Mario Rivera Izquierdo, Virginia Martínez Ruiz, Manuel González Alcaide, y Alejandro Verdejo Iáñez por su asesoramiento en la elaboración del proyecto.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. Navarro-Torné A, Montuori EA, Kossyvakis V, Méndez C. Burden of pneumococcal disease among adults in Southern Europe (Spain, Portugal, Italy, and Greece): a systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccines Immunother.* 2021;17(10):3670-86.
2. Sempere J, de Miguel S, González-Camacho F, Yuste J, Domenech M. Clinical Relevance and Molecular Pathogenesis of the Emerging Serotypes 22F and 33F of *Streptococcus pneumoniae* in Spain. *Front Microbiol.* 2020;11:309.
3. Asociación Española de Vacunología. Pautas de vacunación e indicaciones. Disponible en: <https://www.vacunas.org/pautas-de-vacunacion-e-indicaciones-neumococo/> (acceso el 26 de febrero de 2023).
4. Vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf (acceso el 23 de marzo de 2023).
5. Fukuda H, Onizuka H, Nishimura N, Kiyohara K. Risk factors for pneumococcal disease in persons with chronic medical conditions: Results from the LIFE Study. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2022;116:216-22.
6. Smith EL, Wheeler I, Adler H, Ferreira DM, Sá-Leão R, Abdullahi O, et al. Upper airways colonisation of *Streptococcus pneumoniae* in adults aged 60 years and older: A systematic review of prevalence and individual participant data meta-analysis of risk factors. *J Infect.* 2020;81(4):540-8.
7. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Diego C de, Satué E, Vila-Rovira A, Aragón M. Pneumococcal vaccination coverages by age, sex and specific underlying risk conditions among middle-aged and older adults in Catalonia, Spain, 2017. *Eurosurveillance.* 2019;24(29).
8. Chen H, Matsumoto H, Horita N, Hara Y, Kobayashi N, Kaneko T. Prognostic factors for mortality in invasive pneumococcal disease in adult: a system review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11:11865.
9. separ. Disponible en: <https://www.separ.es/> (acceso el 19 de marzo de 2023).
10. Froes F, Roche N, Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3457-68.
11. Boey L, Bosmans E, Ferreira LB, Heyvaert N, Nelen M, Smans L, et al. Vaccination coverage of recommended vaccines and determinants of vaccination in at-risk groups. *Hum Vaccines Immunother.* 2020;16(9):2136-43.

12. Tan PS, Patone M, Clift AK, Dambha-Miller H, Saatci D, Ranger TA, et al. Factors influencing influenza, pneumococcal and shingles vaccine uptake and refusal in older adults: a population-based cross-sectional study in England. *BMJ Open*. 2023;13(3).
13. Ostropolets A, Shoener Dunham L, Johnson KD, Liu J. Pneumococcal vaccination coverage among adults newly diagnosed with underlying medical conditions and regional variation in the U.S. *Vaccine*. 2022;40(33):4856-63.
14. Johnson, David R., et al. "Barriers to Adult Immunization." *The American Journal of Medicine*. 2008;121(7):28-35.
15. Wang Y, Cheng M, Wang S, Wu F, Yan Q, Yang Q, et al. Vaccination coverage with the pneumococcal and influenza vaccine among persons with chronic diseases in Shanghai, China, 2017. *BMC Public Health*. 2020;20(1):359.
16. Thewjitcharoen Y, Butadej S, Malidaeng A, Yenseung N, Nakasatien S, Lekpittaya N, et al. Trends in influenza and pneumococcal vaccine coverage in Thai patients with type 2 diabetes mellitus 2010–2018: Experience from a tertiary diabetes center in Bangkok. *J Clin Transl Endocrinol*. 2020;20:100227.
17. Almusalam YA, Ghorab MK, Alanezi SL. Prevalence of influenza and pneumococcal vaccine uptake in Saudi type 2 diabetic individuals. *J Fam Med Prim Care*. 2019;8(6):2112-9.
18. Marques Antunes M, Duarte GS, Brito D, Borges M, Costa J, Ferreira JJ, et al. Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(1):97-106.
19. Petigara T, Zhang D. Pneumococcal Vaccine Coverage in Adults Aged 19–64 Years, Newly Diagnosed With Chronic Conditions in the U.S. *Am J Prev Med*. 2018;54(5):630-6.
20. Hernández-García I, García-Iglesias MA, Pablos-Hernández C. Cobertura de vacunación frente a neumococo y factores asociados en pacientes hospitalizados de 60 o más años. *Rev Esp Geriatria Gerontol*. 2012;47(1):38-9.
21. Ariñez-Fernandez MC, Carrasco-Garrido P, Garcia-Carballo M, Hernández-Barrera V, de Miguel AG, Jiménez-García R. Determinants of pneumococcal vaccination among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Hum Vaccin*. 2006;2(3):99-104.
22. Yin M, Huang L, Zhang Y, Yu N, Xu X, Liang Y, et al. Effectiveness and safety of dual influenza and pneumococcal vaccination versus separate administration or no vaccination in older adults: a meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(7):653-63.
23. González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, et al. Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update. *Rev Española Quimioter Publicacion Of Soc Española Quimioter*. 2017;30(2):142-68.
24. Saiphoklang N, Phadungwatthanachai J. Factors influencing acceptance of influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Vaccines Immunother*. 2022;4(33):4856-4863.

Tablas y figuras

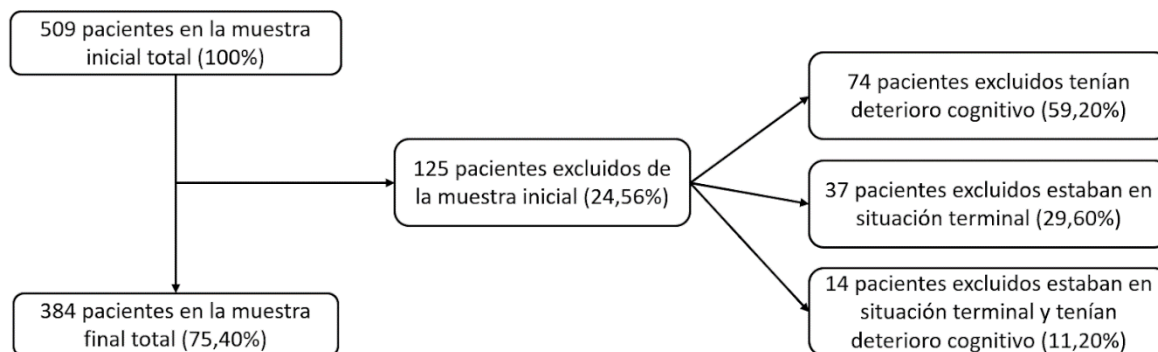


Figura 1. Diagrama de flujo teniendo en cuenta criterios de exclusión.

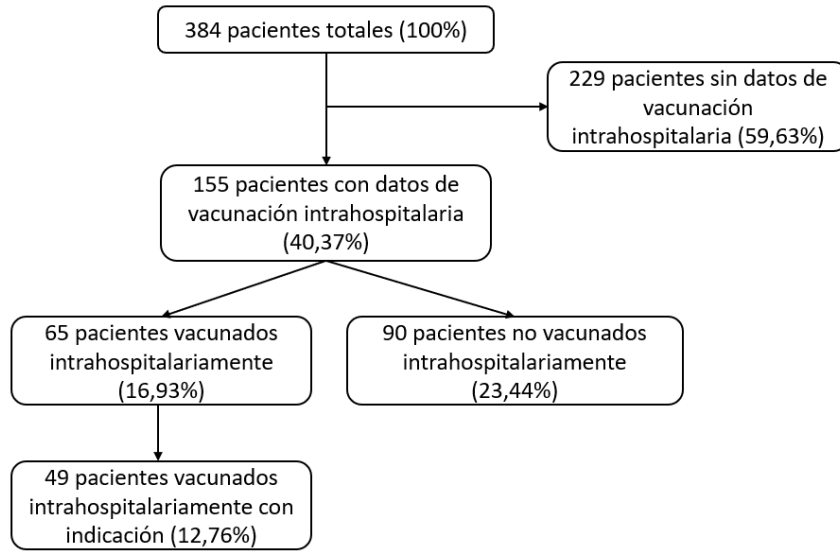


Figura 2. Diagrama de flujo de vacunación intrahospitalaria

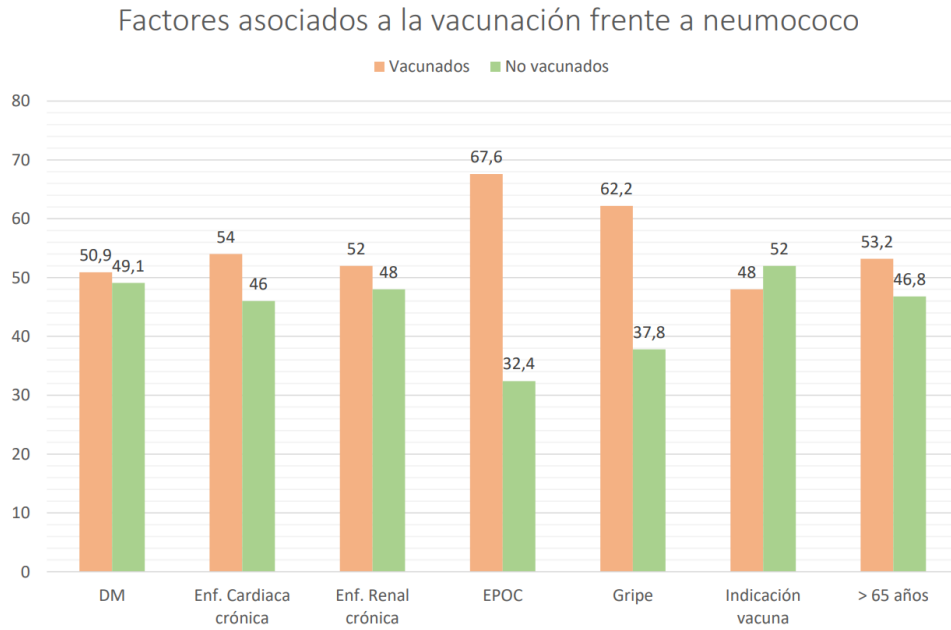


Figura 3. Porcentaje de vacunados y no vacunados frente al neumococo en función de los factores para los que se hallaron evidencias de asociación.

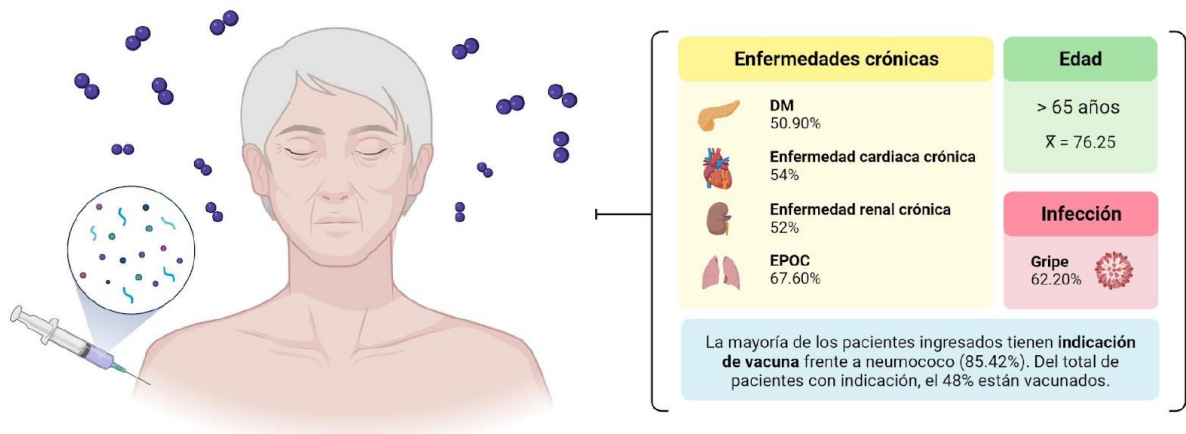


Figura 4. Factores para los que se hallaron evidencias de asociación. De elaboración propia creada con BioRender® (<https://www.biorender.com/>).

Tabla 1. Características de los pacientes ingresados en un servicio de Medicina Interna.

Variables	n, x	%, sd
Edad (x, sd)	70,78	17,80
> 65 años (n, %)	270	70,31
Diabetes Mellitus (n, %)	106	27,60
Enfermedad cardiaca crónica (n, %)	138	35,94
Enfermedad hepatica crónica (n, %)	16	4,17
Enfermedad renal crónica (n, %)	75	19,53
EPOC (n, %)	111	28,91
Gripe (n, %)	230	60,69
Indicación vacuna neumococo (n, %)	328	85,42
Infección actual (n, %)	198	61,11
Inmunodepresión (n, %)	28	7,29
Neoplasia (n, %)	73	19,01
Vacuna neumococo		
Vacuna VNC13 (n, %)	47	29,94
Vacuna VNP23 (n, %)	59	37,58
Vacuna VNC13 + VNP23 (n, %)	51	32,48
Vacunación neumococo previa (n, %)	158	41,36
No vacunados previamente (n, %)	170	44,27
Vacunación intrahospitalaria (59,63% de pérdidas)		
Vacunación intrahospitalaria (n, %)	65	16,93
Vacunación intrahospitalaria de pacientes con indicación sin vacunación previa (n, %)	49	12,76

Tabla 2. Vacunación frente a neumococo previa y variables asociadas.

Variables	Vacunados (158)	No vacunados (226)	Valor p
Edad (x, sd)	76,25 (11,79)	66,79 (20,19)	< 0,001 ¹
> 65 años (n, %)	143 (53,20)	126 (46,80)	< 0,001 ²
Diabetes Mellitus (n, %)	54 (50,90)	52 (49,10)	0,018 ²
Enfermedad cardíaca crónica (n, %)	74 (54,00)	63 (46,00)	< 0,001 ²
Enfermedad hepática crónica (n, %)	4 (25,00)	12 (75,00)	0,200 ³
Enfermedad renal crónica (n, %)	39 (52,00)	36 (48,00)	0,037 ²
EPOC (n, %)	75 (67,60)	36 (32,40)	< 0,001 ²
Gripe (n, %)	143 (62,30)	87 (37,80)	< 0,001 ²
Indicación vacuna (n, %)	157 (48,00)	170 (52,00)	< 0,001 ³
Infección actual (n, %)	80 (40,80)	116 (59,20)	0,590 ²
Inmunodepresión (n, %)	16 (57,10)	12 (42,90)	0,078 ²
Neoplasia (n, %)	32 (43,80)	41 (56,20)	0,450 ²

¹ Valor p t de Student tras haber comprobado las condiciones de aplicación.

² Valor p chi-cuadrado tras haber comprobado las condiciones de aplicación.

³ Valor p de Fischer tras haber comprobado que no se cumplen las condiciones para poder aplicar el test chi-cuadrado.