



Original

Índice de masa corporal elevado como factor de riesgo de hospitalización por gripe: estudio de casos y controles



Vicente Martín^{a,b,*}, Jesús Castilla^{b,c}, Pere Godoy^{b,d}, Miguel Delgado-Rodríguez^{b,e}, Nuria Soldevila^b, Tania Fernández-Villa^a, Antonio J. Molina^a, Jenaro Astray^f, Ady Castro^g, Fernando González-Candelas^{b,h}, José María Mayoralⁱ, José María Quintana^{b,j}, Ángela Domínguez^{b,k} y Grupo de Trabajo del Proyecto CIBERESP de Casos y Controles sobre la Gripe Pandémica, España

^a Grupo de Investigación interacciones gen-ambiente y salud, Universidad de León, León, España

^b CIBER Epidemiología y Salud Pública, Madrid, España

^c Instituto de Salud Pública de Navarra, Pamplona, España

^d Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Barcelona, España

^e División de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Jaén, Jaén, España

^f Subdirección de Vigilancia, Comunidad de Madrid, Madrid, España

^g CIBER Enfermedades Respiratorias, Madrid, España

^h Unidad Mixta Genómica y Salud CSISP (FISABIO), Universitat de València, Valencia, España

ⁱ Servicio de Vigilancia de Andalucía, Sevilla, España

^j Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias, Sondika, Vizcaya, España

^k Departament de Salut Pública, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de junio de 2015

Aceptado el 9 de noviembre de 2015

On-line el 22 de enero de 2016

Palabras clave:

Gripe

Riesgo de hospitalización

Obesidad

Estudio de casos y controles

Índice de masa corporal

Fracción atribuible poblacional

R E S U M E N

Introducción: Durante la pandemia de la gripe A (H1N1)pdm09 la obesidad emergió como un predictor significativo de gravedad. El objetivo de este estudio fue investigar la asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de hospitalización por gripe.

Métodos: Pacientes hospitalizados (n = 755) con gripe confirmada por el laboratorio se emparejaron individualmente con pacientes ambulatorios (n = 783) con gripe confirmada por el laboratorio y con controles ambulatorios (n = 950) según edad, fecha de ingreso/visita y provincia. El IMC se comparó mediante una regresión logística condicional ajustada a los posibles factores de confusión (ORa). Se calculó la fracción atribuible poblacional (FAP).

Resultados: Los valores elevados de IMC se asociaron a mayor riesgo de hospitalización, en comparación con los casos ambulatorios (ORa = 1,11; IC 95%: 1,07-1,16) y con los controles ambulatorios (ORa = 1,04; IC 95%: 1,01-1,07). En comparación con el peso normal, la obesidad tipo I, la obesidad tipo II y la obesidad tipo III se asociaron a mayor probabilidad de hospitalización, en comparación con los casos ambulatorios (ORa = 1,85; IC 95%: 1,05-3,26; ORa = 5,24; IC 95%: 1,94-14,15 y ORa = 44,38; IC 95%: 4,47-440,5). En comparación con el peso normal, la obesidad tipo II y la obesidad tipo III se asociaron a mayor probabilidad de hospitalización, en comparación con los controles ambulatorios (ORa = 4,37; IC 95%: 1,79-10,69 y ORa = 4,95; IC 95%: 1,45-16,87). En los sujetos no vacunados de la gripe todas las categorías de IMC ≥ 30 kg/m² se asociaron a mayor probabilidad de hospitalización, en comparación con el peso normal, tanto en los casos ambulatorios como en los controles ambulatorios. La FAP de hospitalización por gripe atribuible al IMC se situó entre el 21,9 y el 8,5%, y en los sujetos no vacunados de la gripe, entre el 20,5 y el 16,9%.

Conclusión: Un IMC elevado se asocia a mayor riesgo de hospitalización por gripe. Un alto porcentaje de los ingresos hospitalarios son atribuibles al IMC, especialmente en los sujetos no vacunados.

© 2015 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vicente.martin@unileon.es (V. Martín).

High Body Mass Index as a Risk Factor for Hospitalization Due to Influenza: A Case-Control Study

A B S T R A C T

Keywords:

Influenza
Hospitalization risk
Obesity
Case control study
Body mass index
Population attributable fraction

Introduction: Obesity has emerged as a significant independent predictor of severity in pandemic influenza A (H1N1)pdm09. The aim of this study was to investigate the association between body mass index (BMI) and the risk of hospitalization due to influenza.

Methods: Hospitalized patients (n = 755) with laboratory-confirmed influenza were individually matched by age, admission/visit date, and province with an outpatient (n = 783) with laboratory-confirmed influenza and an outpatient control (n = 950). We compared the BMI using conditional logistic regression adjusted for potential confounding factors (aOR). The population attributable fraction (PAF) was calculated.

Results: A higher BMI was associated with an increased risk of hospitalization compared to both outpatient cases (aOR = 1.11; 95% CI: 1.07-1.16) and outpatient controls (aOR = 1.04; 95% CI: 1.01-1.07). Compared with normal weight, obesity type I, obesity type II and obesity type III was associated with a greater likelihood of hospitalization compared with outpatient cases (aOR = 1.85, 95% CI: 1.05-3.26; aOR = 5.24, 95% CI: 1.94-14.15 and aOR = 44.38, 95% CI: 4.47-440.5). Compared with normal weight, obesity type II and obesity type III was associated with a greater likelihood of hospitalization compared with outpatient controls (aOR = 4.37, 95% CI: 1.79-10.69 and aOR = 4.95, 95% CI: 1.45-16.87). In persons without influenza vaccination, all categories of BMI ≥ 30 kg/m² were associated with a greater likelihood of hospitalization compared with normal weight in both outpatient cases and outpatient controls. The PAF of hospitalization by influenza due to BMI ranged from 21.9% to 8.5%; in the case of unvaccinated against influenza between 20.5% to 16.9%.

Conclusion: A high BMI is associated with an increased risk of hospitalization due to influenza. High percentage of hospital admissions are attributable to their BMI, especially in non vaccinated.

© 2015 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La obesidad es un problema de salud creciente que cada vez afecta a más países, y hoy en día se considera una nueva epidemia de alcance mundial¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, a nivel mundial, en el año 2014 había 600 millones de personas mayores de 18 años obesas, y que el número de personas obesas se ha duplicado desde 1980².

En España, la prevalencia de obesidad ha continuado aumentando en las últimas décadas, y en la actualidad una de cada 4 personas de 18 o más años es obesa³. La obesidad se asocia a problemas metabólicos y cardiovasculares, y tiene un efecto negativo sobre la respuesta inmunitaria y la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas⁴. Durante la pandemia de gripe A (H1N1)pdm09 la obesidad resultó ser un factor de riesgo independiente significativo de hospitalización y de muerte⁵. Hasta aquel momento la relación entre obesidad y gripe había estado basada en las patologías relacionadas con la obesidad y cuya asociación con la gravedad de la gripe estaba reconocida, tales como la diabetes o la enfermedad cardiovascular. La OMS estima que cada año se producen entre 3 y 5 millones de casos graves de gripe y entre 250.000 y 500.000 fallecimientos⁶, y la combinación de ambas epidemias requiere especial atención, debido a su impacto obvio sobre la salud del conjunto de la población.

El Comité Asesor en Prácticas de Inmunización de Estados Unidos añadió la obesidad mórbida a la lista de patologías que se considera que aumentan el riesgo de complicaciones de la gripe, en las que se recomienda tratamiento antiviral empírico durante la temporada de gripe⁷. También ha recomendado realizar más estudios para determinar si la obesidad solo fue un factor de riesgo específico durante la pandemia de 2009-2010 o también lo ha sido en otras epidemias de gripe estacional⁸.

El propósito de este estudio fue investigar la asociación existente entre el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de hospitalización por gripe durante las temporadas de gripe de 2009-2010 y 2010-2011.

Materiales y métodos

Población y diseño del estudio

Este estudio forma parte del proyecto «Factores de riesgo de hospitalización por gripe A (H1N1) 2009 y eficacia de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en su prevención. Proyecto de estudio de casos y controles», que llevaron a cabo los centros del Consorcio de Investigación Biomédica en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) y en Enfermedades Respiratorias (CIBERES)⁹. El estudio se llevó a cabo en 29 hospitales de 7 regiones españolas (Andalucía, País Vasco, Castilla y León, Cataluña, Madrid, Navarra y Comunidad Valenciana).

Los casos y los controles se eligieron entre julio de 2009 y abril de 2011. Seleccionamos a pacientes hospitalizados durante 24 h o más con síndrome gripal, infección respiratoria aguda, choque séptico o fracaso multiorgánico en los que la infección por el virus de la gripe A (H1N1) 2009 se hubiese confirmado mediante la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa-transcripción inversa (RT-PCR) en tiempo real¹⁰. Los hospitales participantes siguieron los protocolos para efectuar frotis sistemáticos a los pacientes ingresados con síndrome gripal, que se definió como el inicio repentino de cualquier síntoma general (fiebre o sensación febril, cefalea o mialgia), además de algún síntoma respiratorio (tos, dolor de garganta o dificultad para respirar)¹¹. Excluimos a los pacientes con infección nosocomial, que se definió como un síndrome gripal iniciado más de 48 h después del ingreso hospitalario por otra causa.

Para cada caso hospitalizado se seleccionaron 2 controles emparejados: un paciente que consultase por gripe confirmada mediante RT-PCR (caso ambulatorio) y otro paciente que consultase por cualquier motivo que no fuese un síndrome gripal o una infección respiratoria aguda (control ambulatorio).

Los casos y los controles ambulatorios se seleccionaron entre los sujetos que acudieron a centros de atención primaria de la misma zona geográfica por cualquier motivo que no fuese una infección respiratoria aguda o un síndrome gripal. Por tanto, no provenían de servicios de urgencias hospitalarios.

Los controles se emparejaron con los casos por edad (± 5 años), fecha de hospitalización (± 10 días) y provincia de residencia. En algunas ocasiones, un mismo caso se emparejó con más de un paciente que cumplía los criterios de emparejamiento.

Los pacientes se seleccionaron de forma prospectiva o retrospectiva. En los hospitales en los que no hubo ninguna admisión con posterioridad al inicio del estudio, los casos y los controles se seleccionaron retrospectivamente, utilizando los mismos criterios que para los pacientes seleccionados de forma prospectiva.

Se excluyó a los pacientes que no otorgaron su consentimiento escrito y, para las finalidades de este artículo, se excluyó a los pacientes menores de 18 años de edad, a aquellos con un IMC $< 18,5$ kg/m² y a las mujeres embarazadas.

Los comités de ética de los hospitales participantes aprobaron el estudio. Se obtuvo el consentimiento informado escrito de todos los pacientes incluidos.

Recogida de datos

Profesionales sanitarios con formación específica recabaron información sobre los casos y controles a partir de un cuestionario estructurado, mediante entrevista o revisión de la historia clínica. Esta información incluyó variables sociodemográficas, condición de fumador, consumo excesivo de alcohol (más de 4 unidades de bebida estándar diarias en mujeres y 6 en varones), embarazo, enfermedades crónicas de interés, hospitalización no planificada en los 12 meses anteriores, confinamiento en cama en los 7 días anteriores a la hospitalización o visita y otros factores de riesgo preexistentes de gripe complicada. Se registraron las siguientes enfermedades de interés: enfermedades respiratorias crónicas, asma, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, inmunodeficiencia, enfermedades neurológicas, discapacidad y neoplasia. Otros factores de riesgo de complicaciones gripales previos a la hospitalización o la visita médica fueron: insuficiencia respiratoria crónica, insuficiencia cardíaca crónica, neumonía en los 2 años anteriores, tratamiento con corticoides sistémicos o inhalados. La información relativa a la vacunación antigripal A (H1N1)pdm09 monovalente, vacuna antigripal y anti-neumocócica de la temporada 2010-2011 se obtuvo a partir de la historia clínica o el carnet de vacunación. Se consideró que los pacientes estaban vacunados de la gripe estacional o pandémica si habían recibido una dosis de la vacuna al menos 14 días antes del inicio de los síntomas. Se consideró que los controles estaban vacunados si habían recibido una dosis al menos 14 días antes del inicio de los síntomas del caso al que se les había emparejado.

El personal sanitario obtuvo el IMC de los pacientes a partir de una entrevista presencial o telefónica. El IMC se usó como variable continua y categórica (peso normal: IMC 18,5-24,9 kg/m²; sobrepeso: 25,0-29,9 kg/m²; obesidad tipo I: 30-34,9 kg/m²; obesidad tipo II: 35-39,9 kg/m², y obesidad tipo III: IMC ≥ 40 kg/m²)^{1,12}.

Análisis estadístico

Los casos hospitalizados se compararon con los casos ambulatorios y con los controles ambulatorios para estimar el riesgo de hospitalización por gripe. Se efectuaron comparaciones bivariantes de las variables demográficas, patologías médicas y el IMC de los casos y controles mediante pruebas de χ^2 (variables categóricas) o pruebas de la t de Student (variables continuas). Las *odds ratio* (OR) del IMC y los respectivos intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon mediante modelos de regresión logística condicional ajustados a los posibles factores de confusión. Las comparaciones se ajustaron por sexo, edad (mayores de 65 vs. menores de 65 años), raza (blanca vs. no blanca), formación (educación primaria o no finalizada vs. educación secundaria o superior), abuso del

alcohol (sí o no), tabaquismo (activo vs. pasado), antecedentes de neumonía en los 2 años anteriores (sí o no), vacuna antigripal y existencia de otros factores de riesgo (sí o no). Se consideró que el paciente tenía un factor de riesgo si presentaba al menos uno de los siguientes problemas: enfermedad pulmonar, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, enfermedad inmunodepresora o neurológica, diabetes, tratamiento inmunosupresor o tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Realizamos un análisis de restricción en los siguientes subgrupos: edad (< 65 años), vacuna antigripal (no vacunados) y temporada (2009-2010 y 2010-2011). Las OR del IMC (continuo y categórico) y los IC 95% respectivos se calcularon mediante una regresión logística condicional, y las ORa se calcularon a partir de modelos de regresión logística condicional ajustados a todas las variables (tabla 1).

La fracción atribuible poblacional (FAP) se calculó mediante la fórmula:

$$1 - \sum_{i=0}^k \left(\frac{pci}{aORi} \right)$$

donde *pci* es la proporción de pacientes en el nivel de exposición y *aORi* es la OR ajustada del nivel de exposición¹³.

Resultados

Características de los casos y controles

En la figura 1 se muestra el algoritmo empleado en el presente estudio para la selección de casos y controles a partir de los participantes en el proyecto «Factores de riesgo de hospitalización por gripe A (H1N1) 2009 y eficacia de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en su prevención. Proyecto de estudio de casos y controles». Cuando se aplicaron los criterios de selección del presente estudio se excluyó al 27,6% de los casos hospitalizados, al 32,8% de los casos ambulatorios y al 22,5% de los controles ambulatorios. No se tenía información relativa a la estatura y/o el peso del 29,6% de los casos hospitalizados, el 12,9% de los casos ambulatorios y el 11,1% de los controles ambulatorios. Los pacientes que cumplieron los criterios de selección y de los que se disponía de información relativa al peso y la estatura fueron 755 casos hospitalizados, 783 casos ambulatorios y 950 controles ambulatorios. Finalmente, los análisis de regresión logística condicional se efectuaron con 521 casos hospitalizados y 521 casos ambulatorios emparejados y 625 casos hospitalizados y 625 controles ambulatorios emparejados. En la tabla 1 se muestra la distribución de las variables en los sujetos del estudio. De los casos hospitalizados, el 60,1% eran varones, el 22% tenían 65 o más años, el 40,9% tenían estudios primarios o no finalizados, el 30,4% eran fumadores activos, el 12,8% eran bebedores de riesgo, el 10,6% tenían antecedentes de neumonía en los 2 años anteriores, el 69% tenían algún factor de riesgo o tomaban algún tratamiento de riesgo de padecer gripe y el 11,5% habían sido vacunados de la gripe. Entre los casos ambulatorios, el 49% eran varones, el 7,9% tenían 65 o más años, el 19,8% tenían estudios primarios o no finalizados, el 26,8% eran fumadores activos, el 4,6% eran bebedores de riesgo, el 5,6% tenían antecedentes de neumonía en los 2 años anteriores, el 28% presentaban algún factor de riesgo o tomaban algún tratamiento de riesgo de padecer gripe y el 6,3% habían sido vacunados de la gripe. Entre los controles ambulatorios, el 43% eran varones, el 18,4% tenían 65 o más años, el 31,3% tenían estudios primarios o no finalizados, el 23,2% eran fumadores activos, el 4,9% eran bebedores de riesgo, el 2,8% tenían antecedentes de neumonía en los 2 años anteriores, el 31,7% presentaban algún factor de riesgo o tomaban algún tratamiento de riesgo de padecer gripe y el 16,3% habían sido vacunados de la gripe.

Tabla 1
Características de los casos hospitalizados, los casos ambulatorios y los controles ambulatorios

Variable	Casos hospitalizados			Casos ambulatorios			Controles ambulatorios		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Varones	755	454	60,1	783	384	49,0	950	410	43,2
65 años o más	755	166	22,0	783	62	7,9	950	175	18,4
Raza blanca	747	682	91,3	779	738	94,7	945	898	95,0
Educación primaria o no finalizada	734	300	40,9	782	155	19,8	947	296	31,3
Fumadores	749	228	30,4	779	209	26,8	947	220	23,2
Alcoholismo	741	95	12,8	782	36	4,6	948	46	4,9
Antecedentes de neumonía	755	80	10,6	783	44	5,6	950	27	2,8
Factores de riesgo	755	522	69,1	783	219	28,0	950	301	31,7
Vacunación antigripal	730	84	11,5	733	46	6,3	890	145	16,3
Temporada pospandemia	755	400	53,0	783	409	52,2	950	509	53,6
IMC									
18,5-24,9	755	280	37,1	783	405	51,7	950	423	44,5
25,0-29,9	755	266	35,2	783	266	34,0	950	358	37,7
30,0-34,9	755	120	15,9	783	94	12,0	950	126	13,3
35,0-39,9	755	54	7,2	783	14	1,8	950	34	3,6
≥ 40	755	35	4,6	783	4	0,5	950	9	0,9
kg/m ² ; media (DE)		27,8 (6,4)			25,4 (4,1)			26,3 (4,8)	

N: número total de pacientes de los que se dispone esa información; n: número de pacientes en esta categoría de la variable.

La prevalencia de obesidad y los valores promedios del IMC fueron del 27,7% y 27,8 kg/m², del 14,3% y 25,4 kg/m² y del 17,8% y 26,3 kg/m² en los casos hospitalizados, los casos ambulatorios y los controles ambulatorios, respectivamente.

Las causas de ingreso hospitalario fueron las siguientes: neumonía en 192 casos (25,4%), síndrome de distrés respiratorio agudo en 115 casos (15,2%), sepsis en 72 casos (9,5%) y síndrome gripal en los 376 casos restantes (49,8%).

Riesgo de hospitalización por gripe

Casos hospitalizados frente a casos ambulatorios. Se observaron diferencias significativas entre los casos hospitalizados y los casos ambulatorios en la distribución del IMC (28,1 kg/m² vs. 25,2 kg/m²; p<0,0001), con mayor prevalencia de obesidad en los casos hospitalizados (28,1% vs. 12,9%; p<0,0001) (tabla 2).

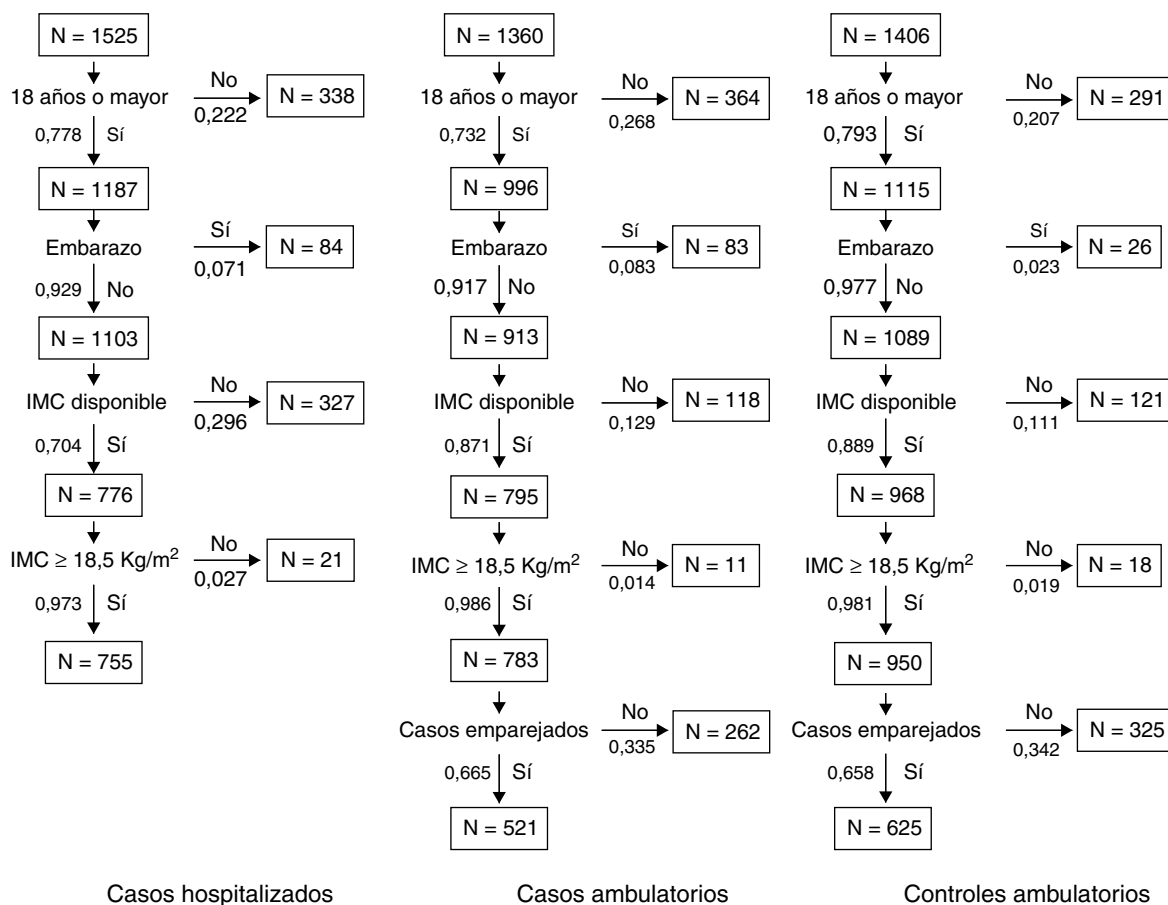


Figura 1. Algoritmo de pérdidas en casos hospitalizados, casos ambulatorios y controles ambulatorios.

Tabla 2
Efecto de las variables de estudio sobre el riesgo de hospitalización por gripe confirmada por el laboratorio

Variable	Casos hospitalizados			Casos ambulatorios			Odds Ratio					
	N	n	%	N	n	%	OR	IC 95%	ORa	IC 95%		
Varones	521	322	61,8	521	264	50,8	1,55	1,21	1,98	1,42	0,99	2,05
65 años o más	521	313	60,1	521	174	33,4	2,61	1,88	3,33	7,34	2,85	18,87
Raza blanca	517	472	91,3	519	492	94,8	0,57	0,34	0,93	0,41	0,50	1,01
Educación primaria o no finalizada	504	211	41,9	520	106	20,4	3,53	2,52	4,96	2,63	1,64	4,22
Fumadores	516	150	29,1	520	136	26,2	1,15	0,88	1,51	1,31	0,87	1,98
Alcoholismo	514	70	13,6	520	25	4,8	3,15	1,90	5,21	3,12	1,52	6,43
Antecedentes de neumonía	521	57	10,9	521	25	4,8	2,52	1,52	4,18	2,07	0,94	4,53
Factores de riesgo	521	365	70,1	521	146	28,0	6,61	4,72	9,26	5,69	3,74	8,66
Vacunación antigripal	505	70	13,9	494	36	7,3	2,38	1,47	3,83	0,81	0,41	1,61
Temporada pospandemia	521	296	56,8	521	296	56,8						
IMC												
18,5-24,9	521	183	35,1	521	274	52,6	1			1		
25,0-29,9	521	192	36,8	521	180	34,5	1,58	1,91	2,10	1,11	0,75	1,64
30,0-34,9	521	80	15,4	521	55	10,6	2,16	1,44	3,23	1,85	1,05	3,26
35,0-39,9	521	37	7,1	521	10	1,9	5,44	2,59	11,42	5,24	1,94	14,15
≥ 40	521	29	5,6	521	2	0,4	41,36	5,53	309,36	44,36	4,47	440,5
kg/m ² ; media (DE)		28,1 (6,4)			25,2 (3,9)		1,12	1,09	1,16	1,11	1,07	1,16

N: número total de pacientes de los que se dispone esa información; n: número de pacientes en esta categoría de la variable; OR: odds ratio bruta; ORa: odds ratio ajustada a todas las variables incluidas en la tabla.

En esta comparación, el riesgo de hospitalización de los pacientes con diagnóstico de gripe fue significativamente mayor en los pacientes con un IMC de 30-34,9 kg/m² (ORa = 1,85), 35-39,9 kg/m² (ORa = 5,24) y ≥ 40 kg/m² (ORa = 44,36), en comparación con los pacientes de peso normal (tabla 2). En la comparación en la que el IMC se utilizó como variable continua se observó que el riesgo de hospitalización aumentaba al aumentar el IMC (ORa = 1,11; IC 95%: 1,07-1,15) (tabla 2).

Casos hospitalizados frente a controles ambulatorios. Se observaron diferencias significativas entre los casos hospitalizados y los controles ambulatorios en la distribución del IMC (27,7 kg/m² vs. 26,2 kg/m²; p < 0,0001), con mayor prevalencia de obesidad en los casos hospitalizados (26,0% vs. 16,3%; p < 0,0001) (tabla 3).

El riesgo de hospitalización fue significativamente mayor en los pacientes con IMC de 35-39,9 kg/m² (ORa = 4,37) o ≥ 40 kg/m² (ORa = 4,95), en comparación con los pacientes de peso normal (tabla 3). Al analizar el IMC como variable continua se utilizó como variable continua se observó que el riesgo de hospitalización aumentaba al aumentar el IMC (ORa = 1,04; IC 95%: 1,01-1,07) (tabla 3).

Análisis de restricción. El IMC se asoció a mayor riesgo de hospitalización en los pacientes que no habían sido vacunados de la gripe, tanto en la comparación con los casos ambulatorios (ORa = 1,11) como en la comparación con los controles ambulatorios (ORa = 1,06) (tablas 4 y 5). En ambas comparaciones, el riesgo de hospitalización fue mayor al aumentar la categoría de IMC, desde la categoría de obesidad tipo I o IMC ≥ 30 kg/m² (ORa = 1,87) hasta la categoría de IMC ≥ 40 kg/m² (ORa = 47,51), respecto a los pacientes de peso normal (tablas 4 y 5).

Como variable cuantitativa, el IMC se asoció a mayor riesgo de hospitalización en los pacientes de menos de 65 años en ambas comparaciones (ORa = 1,14 y ORa = 1,04) (tablas 4 y 5). Comparativamente con los pacientes de peso normal, el riesgo de hospitalización fue mayor en la obesidad tipo II (ORa = 14,41; ORa = 3,89) en ambos grupos de comparación y respecto a los casos ambulatorios de la misma categoría de IMC de 30-34 (ORa = 2,72) (tablas 4 y 5).

De manera similar, en ambas comparaciones y en las 2 temporadas de gripe estudiadas, el IMC se asoció a riesgo de hospitalización (ORa = 0,12 y ORa = 1,14; ORa = 1,05 y ORa = 1,04).

Tabla 3
Efecto de las variables de estudio sobre el riesgo de hospitalización por gripe confirmada por el laboratorio

Variable	Casos hospitalizados			Controles ambulatorios			Odds Ratio					
	N	n	%	N	n	%	OR	IC 95%	ORa	IC 95%		
Varones	625	388	62,1	625	274	43,8	2,36	1,83	3,05	1,89	1,37	2,60
65 años o más	625	139	22,2	625	122	19,5	1,18	0,90	1,55	0,90	0,53	1,52
Raza blanca	618	562	90,9	621	598	96,3	0,36	0,21	0,62	0,33	0,16	0,65
Educación primaria o no finalizada	606	247	40,7	622	194	31,2	1,83	1,38	2,43	1,23	0,86	1,76
Fumadores	621	191	30,8	623	150	24,1	1,43	1,11	1,84	1,51	1,08	2,12
Alcoholismo	613	84	13,7	623	35	5,6	2,65	1,74	4,04	1,74	1,00	3,02
Antecedentes de neumonía	625	66	10,6	625	23	3,7	3,26	1,95	5,46	1,79	0,94	3,40
Factores de riesgo	625	434	69,4	625	201	32,2	5,47	4,07	7,35	4,99	3,60	6,91
Vacunación antigripal	609	83	13,6	592	106	17,9	0,66	0,46	0,96	0,51	0,33	0,80
Temporada pospandemia	625	372	59,5	625	372	59,5						
IMC												
18,5-24,9	625	231	37,0	625	274	43,8	1			1		
25,0-29,9	625	231	37,0	625	249	39,8	1,11	0,86	1,43	0,92	0,66	1,28
30,0-34,9	625	92	14,7	625	82	13,1	1,31	0,93	1,86	1,24	0,79	1,96
35,0-39,9	625	43	6,8	625	14	2,2	3,69	1,94	7,04	4,37	1,79	10,69
≥ 40	625	28	4,5	625	6	1,0	7,43	2,55	21,62	4,95	1,45	16,87
kg/m ² ; media (DE)		27,7 (6,4)			26,2 (3,9)		1,05	1,03	1,08	1,04	1,01	1,07

N: número total de pacientes de los que se dispone esa información; n: número de pacientes en esta categoría de la variable; OR: odds ratio bruta; ORa: odds ratio ajustada a todas las variables incluidas en la tabla.

Tabla 4
Efecto de las variables de estudio sobre el riesgo de hospitalización por gripe confirmada por el laboratorio

Variable	IMC	Casos hospitalizados			Casos ambulatorios			odds ratio ajustado		
		N	n	%	N	n	%	Ajustada	IC 95%	
Sin vacunación antigripal	18,5-24,9	435	156	35,9	458	249	54,4	1		
	25,0-29,9	435	156	35,9	458	155	33,8	1,07	0,70	1,63
	30,0-34,9	435	66	15,1	458	43	9,4	1,88	1,02	3,46
	35,0-39,9	435	30	6,9	458	9	2,0	3,63	1,33	9,91
	≥ 40	435	27	6,2	458	2	0,4	47,51	4,45	506,6
	kg/m ² ; media (DE)		28,1 (6,6)			25,1 (3,9)		1,11	1,06	1,16
Menores de 65 años	18,5-24,9	386	142	36,8	478	260	54,4	1		
	25,0-29,9	386	128	33,2	478	164	34,3	1,13	0,73	1,76
	30,0-34,9	386	60	15,5	478	47	9,8	2,72	1,39	5,31
	35,0-39,9	386	31	8,0	478	5	1,1	14,41	3,50	59,28
	≥ 40	386	25	6,5	478	2	0,4	NC		
	kg/m ² ; media (DE)		28,2 (6,8)			25,0 (3,8)		1,14	1,09	1,20
Temporada 2009-2010	18,5-24,9	225	77	34,2	225	117	52,0	1		
	25,0-29,9	225	84	37,3	225	72	32,0	1,10	0,60	2,02
	30,0-34,9	225	33	14,7	225	28	12,4	1,84	0,73	4,62
	35,0-39,9	225	15	6,7	225	6	2,7	2,25	0,67	7,56
	≥ 40	225	16	7,1	225	2	0,9	NC		
	kg/m ² ; media (DE)		28,6 (6,8)			25,4 (4,3)		1,12	1,06	1,19
Temporada 2010-2011	18,5-24,9	296	106	35,8	296	157	53,0	1		
	25,0-29,9	296	108	36,5	296	108	36,5	1,26	0,66	2,40
	30,0-34,9	296	47	15,9	296	27	9,1	1,94	0,78	4,80
	35,0-39,9	296	22	7,4	296	4	1,4	51,34	3,91	673,5
	≥ 40	296	13	4,4	296	0	0	NC		
	kg/m ² ; media (DE)		27,7 (6,1)			25,1 (3,6)		1,14	1,06	1,23

N: número total de pacientes de los que se dispone esa información; n: número de pacientes en esta categoría de la variable; OR: odds ratio bruta; ORa: odds ratio ajustada a todas las variables incluidas en la tabla.

Tabla 5
Efecto de las variables de estudio sobre el riesgo de hospitalización por gripe confirmada por el laboratorio

Variable	IMC	Casos hospitalizados			Controles ambulatorios			odds ratio ajustado		
		N	n	%	N	n	%	Ajustada	IC 95%	
Sin vacunación antigripal	18,5-24,9	526	201	38,2	486	229	47,1	1		
	25,0-29,9	526	189	35,9	486	194	39,9	1,02	0,70	1,50
	30,0-34,9	526	75	14,3	486	48	9,9	1,87	1,05	3,31
	35,0-39,9	526	36	6,8	486	10	2,1	4,85	1,76	13,41
	≥ 40	526	25	4,8	486	5	1,0	8,02	1,96	32,76
	kg/m ² ; media (DE)		27,6 (6,2)			25,9 (5,0)		1,06	1,02	1,10
Menores de 65 años	18,5-24,9	486	189	38,9	503	228	45,3	1		
	25,0-29,9	486	162	33,3	503	207	41,2	0,74	0,50	1,11
	30,0-34,9	486	73	15,1	503	50	9,9	1,61	0,90	2,90
	35,0-39,9	486	37	7,6	503	13	2,6	3,89	1,52	9,99
	≥ 40	486	25	5,1	503	5	1,0	3,63	0,89	14,82
	kg/m ² ; media (DE)		27,8 (6,8)			25,9 (5,0)		1,04	1,01	1,08
Temporada 2009-2010	18,5-24,9	253	95	37,6	253	123	48,6	1		
	25,0-29,9	253	98	38,7	253	91	36,0	1,09	0,63	1,88
	30,0-34,9	253	32	12,7	253	29	11,4	2,03	0,93	4,40
	35,0-39,9	253	15	5,9	253	5	2,0	7,42	1,35	40,73
	≥ 40	253	13	5,1	253	5	2,0	4,00	0,64	25,10
	kg/m ² ; media (DE)		27,9 (6,8)			26,1 (5,8)		1,05	1,00	1,11
Temporada 2010-2011	18,5-24,9	372	136	36,6	372	151	40,6	1		
	25,0-29,9	372	133	35,8	372	158	42,5	0,79	0,50	1,27
	30,0-34,9	372	60	16,1	372	53	14,2	0,94	0,51	1,73
	35,0-39,9	372	28	7,5	372	9	2,4	4,92	1,32	18,32
	≥ 40	372	15	4,0	372	1	0,3	16,30	1,64	161,7
	kg/m ² ; media (DE)		27,6 (6,2)			26,2 (3,9)		1,04	1,00	1,09

N: número total de pacientes de los que se dispone esa información; n: número de pacientes en esta categoría de la variable; OR: odds ratio bruta; ORa: odds ratio ajustada a todas las variables incluidas en la tabla.

En comparación con los pacientes de peso normal, los pacientes con un IMC ≥ 35 kg/m² mostraron mayor riesgo de hospitalización en ambas temporadas (tablas 4 y 5).

Fracción de los casos hospitalizados por gripe atribuible al IMC. En los pacientes infectados por el virus de la gripe, la comparación de los casos hospitalizados y los ambulatorios mostró que la FAP de los ingresos hospitalarios atribuible al IMC fue del 21,9%. La comparación de los casos hospitalizados y los controles ambulatorios mostró que la FAP de las hospitalizaciones por gripe atribuible al IMC fue del 8,5%. En los pacientes no vacunados de la gripe, la

contribución del IMC a las hospitalizaciones por gripe estuvo entre el 20,5 y el 16,9%, dependiendo del tipo de comparación realizada.

Discusión

En la pandemia de gripe A (H1N1)pdm09 la obesidad resultó ser un factor de riesgo independiente de gravedad y de muerte debido, posiblemente, a factores asociados con la cepa del virus de la gripe o a un nivel de prevalencia de obesidad que facilitó la detección de dicha asociación¹⁴⁻¹⁸. Aunque no está del todo claro el motivo por

el que la obesidad se asocia a una mayor frecuencia de infecciones, especialmente de infecciones respiratorias, se han propuesto algunas hipótesis inmunológicas y mecánicas^{18,19}.

Una posible explicación sería la existencia de una asociación entre la obesidad y la sobreexpresión de adipocinas, que causa un estado de inflamación de bajo grado capaz de alterar las respuestas inmunitarias innata y adaptativa^{18,20,21}. Asimismo, la acumulación excesiva de grasa en el tórax y el abdomen reduce la capacidad funcional residual y la distensibilidad pulmonar, y altera el cociente ventilación/perfusión. Esta disfunción mecánica también podría explicar el mayor riesgo de los sujetos obesos de padecer infecciones respiratorias y la mayor gravedad de la gripe en ellos^{18,22}.

En este estudio, que comparó pacientes hospitalizados por gripe con 2 tipos de controles ambulatorios, se observó que el IMC elevado se asoció a un mayor riesgo de hospitalización, en particular y de manera significativa entre los pacientes con $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ y en los pacientes no vacunados de la gripe; por consiguiente, una parte significativa de las hospitalizaciones por gripe fueron debidas al IMC, particularmente en los pacientes no vacunados.

Diversos autores han demostrado que un $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ es un importante factor de riesgo de desarrollar gripe de mayor gravedad, por lo que la vacunación está recomendada en estos pacientes⁸. En todas las comparaciones y subgrupos examinados en nuestro estudio observamos que el riesgo de hospitalización de los pacientes con IMC entre 35 y 40 kg/m^2 es significativo, unas 5 veces mayor que el de los pacientes con peso normal. En varios estudios no se ha observado ninguna relación entre la obesidad y el riesgo de infección gripal; la falta de información relevante en nuestro estudio no nos permite poder extraer conclusiones sobre este punto²³.

El riesgo y las hospitalizaciones atribuibles al IMC fueron particularmente altos entre los sujetos no vacunados de la gripe. En ambas comparaciones se constató que el riesgo de hospitalización de estos pacientes es significativo, incluso con un IMC de $30\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$, y 2 veces superior al de los pacientes de peso normal. La mayor prevalencia de la obesidad tipo I que de obesidad tipo II o mayor exige que se preste más atención a este grupo de pacientes, debido a su impacto sobre la FAP.

Nuestros resultados concuerdan con los de Kwong et al.²⁴, que estudiaron retrospectivamente 12 temporadas de gripe y observaron que un valor de $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ incrementaba el riesgo de hospitalización por enfermedad respiratoria, y que un valor de $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ incrementaba el riesgo de hospitalización en pacientes con o sin comorbilidades. En Brasil, durante la pandemia de 2009–2010 Lenzi et al.²⁵ analizaron más de 4.000 casos de gripe confirmados y determinaron que el riesgo de hospitalización era 3 veces mayor entre los sujetos con un $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$. De manera similar, durante la pandemia de 2009–2010 González-Candelas et al.²⁶ compararon casos hospitalarios con casos ambulatorios y observaron que el riesgo de hospitalización era 14 veces mayor en los sujetos con un $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$. En un estudio de cohortes, Morgan et al.¹⁶ observaron que, en sujetos ≥ 20 años de edad, un $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ se asociaba a mayor riesgo de hospitalización, tanto en sujetos con comorbilidades reconocidas por el Comité Asesor en Prácticas de Inmunización como en sujetos sin comorbilidades ($\text{OR} = 4,9$ y $4,7$, respectivamente), pero no en el caso de un IMC de $30\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$.

Por otro lado, Gilca et al.²⁷ compararon casos de gripe hospitalizados y ambulatorios de la temporada 2009–2010 y observaron mediante análisis univariante que tanto un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ como un $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ se asociaban a mayor riesgo de hospitalización ($\text{OR} = 2,2$ y $3,1$, respectivamente). Sin embargo, en el análisis multivariante dicha asociación desapareció, lo que llevó a los autores a afirmar que es necesario definir mejor el rol independiente de la obesidad. Otros autores no observaron esta asociación^{28,23}.

El IMC se correlaciona bien con el porcentaje de grasa corporal, en particular cuando es $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ²⁹. El IMC se puede calcular fácilmente y sin coste alguno, y está bien correlacionado con diversas causas de morbimortalidad³⁰. La correlación entre un $\text{IMC} < 35 \text{ kg/m}^2$ y la cantidad de grasa corporal se ve afectada por el sexo, la edad y la raza del sujeto, lo que produce una subestimación de la prevalencia de sobrepeso y de obesidad tipo I^{29,31,32}. De manera similar, la función de la grasa corporal varía según el sexo y la edad³³. Estos factores dificultan la determinación de si las diferencias según el sexo y la edad detectadas en el riesgo de hospitalización en las personas con un IMC de $30\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$ son debidas a un problema de clasificación o a diferencias en la función que la grasa tiene en estos sujetos. Las personas < 18 años de edad y las mujeres embarazadas fueron excluidas del estudio para evitar problemas relativos a la clasificación y la validez del IMC como índice para evaluar la obesidad. También se excluyeron los casos en los que se sospechaba una infección nosocomial, ya que el objetivo principal del estudio fue valorar la prevención de la infección por virus de la gripe en la comunidad.

Los resultados del análisis de subgrupos de pacientes específicos señalaron 2 factores. En primer lugar, los pacientes con un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ y no vacunados están en riesgo de hospitalización, mientras que los pacientes vacunados no lo están. La evaluación de la eficacia de la vacuna en sujetos con un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ está fuera del alcance de este estudio, pero los resultados obtenidos sugieren que la vacuna antigripal protege a los sujetos obesos frente a la hospitalización por gripe, lo que subraya la necesidad de vacunar a estos pacientes⁸. En segundo lugar, el riesgo de hospitalización de los pacientes con un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ es particularmente alto en los sujetos de menos de 65 años, lo cual reafirma también la recomendación de vacunar a estos sujetos⁸.

Al interpretar los resultados de este estudio es necesario tomar en consideración algunas posibles limitaciones. Es bien conocido que, debido a los numerosos sesgos en los que pueden incurrir, los estudios de casos y controles no aportan un nivel alto de evidencia; sin embargo, la finalidad de este proyecto de investigación —detectar de manera rápida factores de riesgo y factores de protección frente a la gripe A (H1N1) 2009— hacían aconsejable el uso de este diseño. Otro factor a tomar en consideración es que el objetivo del proyecto no incluía el estudio de la obesidad como factor de riesgo, y este se añadió como objetivo secundario a la vista de lo observado. Este hecho dio lugar a una pérdida de potencia, debido a que al utilizar criterios de restricción (mayores de edad, no embarazadas, etc.), se deshicieron emparejamientos, por lo que muy probablemente los sesgos en los que se haya incurrido van hacia la nulidad y no invalidan los resultados encontrados.

La limitación principal fue que los sujetos del estudio eran pacientes que solicitaron atención médica, por lo que desconocemos el número real de personas infectadas y sus características en relación al IMC. Los casos ambulatorios los detectaron médicos centinela que hicieron frotis sistemáticos de los pacientes que seleccionaron, y es posible que los pacientes que visitan al médico más a menudo estén sobrerrepresentados. Los casos y controles fueron incluidos en el estudio cuando solicitaron atención médica, y esto podría haber contribuido a que guardaran más similitudes en cuanto al uso de servicios sanitarios. Sin embargo, los patrones de búsqueda de atención podrían haber influenciado las comparaciones entre pacientes ambulatorios y hospitalizados.

Los entrevistadores conocían si los pacientes eran casos o controles, y esto podría haber tenido alguna influencia en la recopilación de información. No obstante, se siguió un mismo protocolo para los casos y los controles, y la información se recabó a partir de las historias clínicas, los carnés de vacunación o los registros anteriores al inicio del estudio y en relación a la fecha de hospitalización del caso, por lo que es improbable que la información contenga un sesgo significativo.

Finalmente, en la temporada 2010-2011 se observó un predominio de la gripe A (H1N1)pdm09, cuyo patrón de afectación podría ser algo diferente al de otros virus de la gripe. Sería interesante comparar estos hallazgos con los de otras temporadas para determinar si se obtienen los mismos resultados^{34,35}.

Conclusión

Los niveles más altos de IMC se asociaron a peor evolución de la infección gripal y mayor riesgo de hospitalización, especialmente en los pacientes con un IMC ≥ 35 kg/m². Un elevado porcentaje de las hospitalizaciones por gripe de pacientes con un IMC ≥ 35 kg/m² son debidas a este factor. Esto sugiere que los sujetos > 18 años con un IMC ≥ 35 kg/m² deberían ser considerados un grupo de riesgo para la vacunación antigripal. El riesgo de hospitalización también fue más alto en los sujetos de menos de 65 años con un IMC entre 30 y 34,9 kg/m² y no vacunados, aunque esta asociación no fue tan marcada.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación, el Instituto de Salud Carlos III, el Programa de Investigación de la Gripe A/H1N1 (proyecto GR09/0030) y la Agencia Catalana de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (Número de proyecto AGAUR 2009/SGR 42).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de los médicos de la Red Centinela de las regiones españolas participantes y de los entrevistadores del estudio.

Agradecemos a Verónica Dávila su contribución en la revisión del manuscrito.

Anexo 1. Otros miembros del Grupo de Trabajo del Proyecto CIBERESP de Casos y Controles sobre la Gripe Pandémica

Andalucía: E Azor, J Carrillo, R Moyano, JA Navarro, M Vázquez, F Zafra (Médico Centinela), MA Bueno, M Delgado, ML Gómez, M Mariscal, B Martínez, JP Quesada, M Sillero (Compl. Hosp. Jaén), M Carnero, J Fernández-Crehuet, J del Diego Salas (Hosp. Virgen de la Victoria), V Fuentes (Hosp. Costa del Sol), V Gallardo, E Pérez (Servicio de Epidemiología), R López (Hosp. Infanta Elena de Huelva), JR Maldonado (Hosp. Torrecárdenas), A Morillo (Hosp. Virgen del Rocío), I Pedrosa Corral, MF Bautista, JM Navarro, M Pérez (Lab. Referencia Gripe), S Oña (Hosp. Carlos Haya), MJ Pérez (Hosp. Virgen de Valme), MC Ubago (Hosp. Virgen de las Nieves), M Zarzuela (Hosp. Puerta del Mar), JM Mayoral (Servicio de Vigilancia de Andalucía).

Comunidad Valenciana: F González (Universidad de Valencia), J Blanquer (Hosp. Clínico), M Morales (Hosp. Doctor Peset).

Castilla y León: T Fernández, V Martín, A Molina, P Sanz (Universidad de León), D Carriedo, F Díez, I Fernández-Natal, S Fernández (Compl. Asist. Universitario, León), JJ Castrodeza, A Pérez, S Tamames (Dir. General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación), R Ortiz de Lejarazu (Centro Nacional de Gripe, Valladolid), J Ortiz de Saracho (Hosp. El Bierzo), A Pueyo, JL Viejo, (Compl. Asist. Burgos), P Redondo (Serv. Territorial de Sanidad y Bienestar Social, León).

Cataluña: A Domínguez (Universitat de Barcelona), A Agustí, A Torres, A Trilla, A Vilella (Hosp. Clínic); F Barbé (Hosp. Arnau de Vilanova); L Blanch, G Navarro (Hosp. Sabadell); X Bonfill, J López-Contreras, V Pomar, MT Puig (Hosp. Sant Pau); E Borràs, A Martínez, N Torner, P Godoy (Dir. General de Salud Pública); C Bravo, F Moraga (Hosp. Vall d'Hebrón); F Calafell (Universitat Pompeu Fabra); J Caylà, C Tortajada (Agencia de Salud Pública de Barcelona); I García, J Ruiz (Hosp. Germans Trias i Pujol); JJ García (Hosp. Sant Joan de Deu); M Baricot, N Soldevila, O Garín (CIBERESP); J Alonso (IMIM-Hosp. del Mar), J Gea, JP Horcajada (Universitat Pompeu Fabra -CIBER Enfermedades Respiratorias); T Pumarola (Red Esp. Inv. en Patología Infecciosa); N Hayes (Hosp. Clínic-CRESIB); A Rosell, J Dorca (Hosp. de Bellvitge), Marc Saez (Universidad de Girona).

Madrid: A Castro (CIBER Enfermedades Respiratorias); C Álvarez, M Enríquez, A Hernández Voth, F Pozo (Hosp. 12 de Octubre), F Baquero, R Cantón, JC Galán, A Robustillo, M Valdeón (Hosp. Universitario Ramón y Cajal); J Astray, E Córdoba, F Domínguez, M García Barquero, J García, R Génova, E Gil, S Jiménez, MA Lopaz, J López, F Martín, ML Martínez, M Ordoñas, E Rodríguez, S Sánchez, C Valdés (Área de Epidemiología, Comunidad de Madrid), JR Paño, M Romero (Hosp. Universitario La Paz).

Navarra: J Castilla, A Martínez, L Martínez (Inst. de Salud Pública), M Ruiz, P Fanlo, F Gil, V Martínez-Artola (Compl. Hosp. Navarra), ME Ursua, M Sota, MT Virto, J Gamboa, F Pérez-Afonso (Médicos Centinelas).

País Vasco: U Aguirre, A Caspela, PP España, S García, JM Quintana (Hosp. Galdakao), JM Antoñana, I Astigarraga, JI Pijoan, I Pocheville, M Santiago, JI Villate (Hosp. Cruces), J Arístegui, A Escobar, MI Garrote (Hosp. Basurto), A Bilbao, C Garaizar (Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias), G Cilla, J Kortza, E Pérez-Trallero, C Sarasqueta (Hosp. Donostia), F Aizpuru, JL Lobo, C Salado (Hosp. Txagorritxu), J Alustiza (Hosp. Mendaró), F J Troya (Hosp. de Santiago).

Bibliografía

- World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. WHO Technical Report Series, No. 894.
- World Health Organization. Obesity and overweight. Update January 2015. Fact sheet n.º 311 [consultado 10 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA study. *Obes Rev.* 2012;13:388-92.
- Karlsson EA, Beck MA. The burden of obesity on infectious disease. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010;235:141-24.
- Cheng VC, To KK, Tse H, Hung IF, Yuen KY. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: What have we learned? *Clin Microbiol Rev.* 2012;25:223-63.
- World Health Organization. Influenza (seasonal). March 2014. Fact sheet n.º 211 [consultado 10 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html>
- Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011;60:1-24.
- Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MWR Recomm Rep.* 2010;59:1-62.
- Domínguez A, Alonso J, Astray J, Baricot M, Cantón R, Castilla J, et al. Factores de riesgo de hospitalización por gripe (H1N1) 2009 y efectividad de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en su prevención. Estudio de casos y controles. *Rev Esp Salud Pública.* 2011;85:3-15.
- World Health Organization. WHO(2009b) CDC Protocol of real time RTPCR for influenza A (H1N1). October 2009. Available from: <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimeptcr/en/>
- European Commission decision of 330 April 2009 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council.
- Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc).* 2007;128:184-96.

13. Llorca J, Fariñas-Álvarez C, Delgado-Rodríguez M. Fracción atribuible poblacional: cálculo e interpretación. *Gac Sanit*. 2001;15:61–7.
14. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, et al. A novel risk factor for a novel virus: Obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis*. 2011;52:301–12.
15. Nguyen-van-Tam JS, Openshaw PJ, Hashim A, Gadd EM, Lim WS, Semple MG, et al. Risk factors for hospitalization and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May–September 2009). *Thorax*. 2010;65:645–51.
16. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Gargiullo P, et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A (H1N1) disease. *PLoS One*. 2010;5:e9694.
17. Fezeu L, Julia C, Henegar A, Bitu J, Hu FB, Grobbee DE, et al. Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2011;12:653–9.
18. Karlsson EA, Marcelin G, Webby RJ, Schultz-Cherry S. Review on the impact of pregnancy and obesity on influenza virus infection. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6:449–60.
19. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Muñoz Rubio E, Segura Porta F. Pregnancy, obesity and other risk factors for complications in influenza A (H1N1)pdm09 infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30 Suppl 4:32–7.
20. Jain S, Chaves SS. Obesity and influenza. *Clin Infect Dis*. 2011;53:422–4.
21. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37:333–40.
22. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol*. 2010;108:206–11.
23. Coleman LA, Waring SC, Irving SA, Vandermause M, Shay DK, Belongia EA. Evaluation of obesity as an independent risk factor for medically attended laboratory-confirmed influenza. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7:160–7.
24. Kwong JC, Campitelli MA, Rosella LC. Obesity and respiratory hospitalizations during influenza seasons in Ontario, Canada: A cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;53:413–21.
25. Lenzi L, Mello AM, Silva LR, Grochocck MH, Pontarolo R. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: Risk factors for hospitalization. *J Bras Pneumol*. 2012;38:57–65.
26. González-Candelas F, Astray J, Alonso J, Castro A, Cantón R, Galán J, et al. Socio-demographic factors and clinical conditions associated to hospitalization in influenza A (H1N1) 2009 virus infected patients in Spain, 2009–2010. *PLoS ONE*. 2012;7:e33139.
27. Gilca R, de Serres G, Boulianne N, Ouhoummame N, Papenburg J, Douville-Fradet M, et al. Risk factors for hospitalization and severe outcomes of 2009 pandemic H1N1 influenza in Quebec, Canada. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011;5:247–55.
28. Ward KA, Spokes PJ, McAnulty JM. Case-control study of risk factors for hospitalization caused by pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1409–16.
29. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol*. 1996;143:228–39.
30. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al., Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373:1083–96.
31. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:959–66.
32. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:286–94.
33. Tchkonja T, Morbeck DE, von Zglinicki T, van Deursen J, Lustgarten J, Scoble H, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell*. 2010;9:667–84.
34. Tsatsanis C, Margioris AN, kontoyiannis DP. Association between H1N1 infection severity and obesity-adiponectin as a potential etiologic factor. *J Infect Dis*. 2010;202:459–60.
35. Paich HA, Sheridan PA, Handy J, Karlsson EA, Schultz-Cherry S, Hudgens MG, et al. Overweight and obese adult humans have a defective cellular immune response to pandemic H1N1 Influenza A virus. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:2377–86.