

# BOLETÍN *epidemiológico* SEMANAL

Semanas 37-38-39-40

Del 10/09 al 07/10 de 2012 ISSN: 2173-9277  
2012 Vol. 20 n°16 / 153-176 ESPAÑA



## SUMARIO

Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2011-12 (desde la semana 40/2011 hasta la semana 20/2012) ..... 153

## VIGILANCIA DE LA GRIPE EN ESPAÑA. TEMPORADA 2011-12 (DESDE LA SEMANA 40/2011 HASTA LA SEMANA 20/2012)

**Concha Delgado-Sanz (1), Silvia Jiménez-Jorge (1), Noemí López-Perea (2), Francisco Pozo (3), Diana Gómez-Barroso (1), Víctor Flores (4), Salvador de Mateo (1), Amparo Larrauri (1), en representación del Sistema de Vigilancia de Gripe en España.**

- (1) Grupo de Vigilancia de Gripe. Área de Vigilancia en Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.
- (2) PEAC, Programa de Epidemiología Aplicada de Campo. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III.
- (3) Centro Nacional de Referencia de Gripe (Centro Nacional de Gripe de la OMS del Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III).
- (4) Grupo de Monitorización de la Mortalidad Diaria. Área de Vigilancia en Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

## Resumen

La actividad gripal en España en la temporada 2011-12 tuvo un inicio tardío, fue moderada y se asoció a una circulación predominante del virus de la gripe A(H3), con una contribución creciente de virus de la gripe B a partir del pico de la onda epidémica. Los menores de 15 años fue el grupo de edad más afectado, con mayores tasas acumuladas de gripe en los menores de cinco años. Se produjeron diversos brotes de gripe, distribuidos por gran parte del territorio nacional, la mayoría confirmados por virus A(H3N2) y en residencias geriátricas.

Según el análisis filogenético, la mayoría de los virus A(H3) caracterizados se incluyeron en tres de los grupos genéticos con evidencias de diversidad antigénica con respecto a la cepa vacunal A/Perth/16/2009(H3N2). La mayoría de los virus B analizados se asemejaron filogenéticamente a B/Bangladesh/3333/2007 (Linaje Yamagata), cepa no incluida en la vacuna antigripal de temporada.

Durante las semanas 7-9/2012 se observó un exceso de mortalidad por todas las causas que superó en un 17% los umbrales de alerta. El 80% de este exceso afectó casi exclusivamente a los mayores de 75 años.

Se notificaron 609 casos graves hospitalizados confirmados de gripe, 50 de ellos fallecieron. El mayor porcentaje de casos graves de gripe se registró en los mayores de 64 años, seguido de los menores de cinco años. El 78% presentó algún factor de riesgo de complicaciones de gripe y el 47% había recibido la vacuna antigripal en la temporada. La letalidad observada en pacientes hospitalizados por gripe confirmada en la temporada 2011-12, sugiere una menor gravedad de la enfermedad con respecto a las dos temporadas previas. Desde la temporada pandémica 2009-10 se ha observado un desplazamiento progresivo de las defunciones hacia los grupos de mayor edad.

## Introducción

Al inicio de la temporada 2011-12, segunda temporada de gripe tras la pandemia de 2009, las predicciones de actividad gripal en Europa eran inciertas. En el hemisferio sur durante el invierno de 2011 circuló de forma predominante el virus de la gripe A(H1N1)pdm09 con un aumento en la contribución de virus A(H3N2) y B en el tramo final de la onda epidémica. Sin embargo se observaron considerables variaciones del porcentaje de tipo/subtipo de virus gripales entre países e incluso entre regiones de un mismo país<sup>1</sup>. Aunque en general las conclusiones sobre el impacto de la gripe en el hemisferio sur en 2011 fueron tranquilizadores para Europa, al inicio de la temporada de gripe 2011-12 en el hemisferio norte se subrayó de nuevo la importancia de la vigilancia de la gripe a nivel nacional e internacional, con el objetivo caracterizar de forma oportuna la circulación de los virus gripales y su difusión e impacto entre la población<sup>2</sup>.

En este informe se describe la evolución de la actividad gripal en España durante la temporada 2011-12.

## Características del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España en la temporada 2011-12.

El Sistema de Vigilancia de la Gripe en España, inicialmente dentro del Sistema de Vigilancia de la Gripe en Europa (European Influenza Surveillance Scheme; –EISS–), está integrado en la actualidad en la Red de Vigilancia Europea de Gripe (European Influenza Surveillance Network –EISN–), cuya coordinación se lleva a cabo por el Centro Europeo para el Control de Enfermedades (ECDC). En la actualidad 17 Comunidades Autónomas (CCAA) (todas, excepto Galicia y Murcia) disponen de redes de vigilancia centinela de gripe, que junto con 20 laboratorios de microbiología con capacidad de detección de virus gripales y una serie de unidades administrativas e institutos de Salud Pública pertenecientes a todas las CCAA conforman el núcleo de la vigilancia integral de la gripe en el Estado y constituyen el Sistema de Vigilancia de la gripe en España (SVGE)<sup>3</sup>. La coordinación del SVGE se lleva a cabo en el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y el Centro Nacional de Microbiología (CNM).

Las características de las redes centinela integradas en el SVGE durante la temporada 2011-12 se resumen en la [Tabla 1](#). En la temporada 2011-12 el SVGE contó con 651 médicos de atención primaria, 236 pediatras y 20 laboratorios de apoyo que vigilan una población de 1.142.189 habitantes. Esta población supuso una cobertura global del 2,49% respecto a la población de las 17 CCAA donde están integradas las redes centinela. La mayoría de las redes cumplen una serie de requisitos de población mínima cubierta (>1%) y representatividad con respecto a variables como la edad, el sexo y el grado de urbanización.

**Tabla 1. Características de las redes centinela que integran el SVGE. Temporada 2011-12\***

Red	Año de comienzo	Nº médicos de atención primaria	Nº pediatras	Población cubierta	Cobertura población (%)
Andalucía	1994	88	38	177.217	2,19
Aragón	2000	30	12	41831	3,26
Asturias	2003	37	18	66.186	6,37
Baleares	2000	27	7	53.402	4,89
Canarias	2001	24	11	46.792	2,23
Cantabria	2003	17	5	30.198	5,26
Castilla La Mancha	2004	50	11	76300	3,80
Castilla y León	1996	39	6	37.812	1,54
Cataluña	2005	31	27	69033	0,94
Comunidad Valenciana	1996	31	18	63.742	1,26
Extremadura	2003	29	4	36702	3,40
Madrid	1991	88	31	166017	2,60
Navarra	2003	64	18	105.073	16,99
País Vasco	1998	38	11	65.159	3,08
La Rioja	2004	21	3	25841	8,09
Ceuta	2005	3	3	8771	12,86
Melilla	2009	7	4	15.039	22,44
<b>Total</b>		<b>651</b>	<b>236</b>	<b>1.142.189</b>	<b>2,49</b>

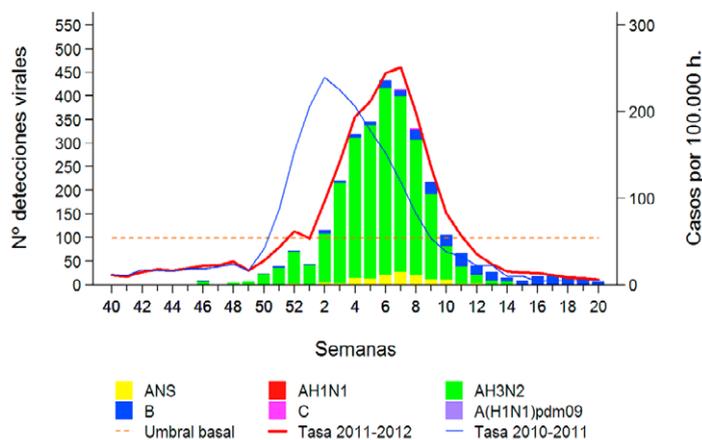
\* Datos a semana 20/2012.

## Actividad gripal en España en la temporada 2011-12

### Redes centinela

El nivel de intensidad de la actividad gripal registrado en España, desde el inicio de la temporada 2011-12 hasta la semana 20/2012 (del 14 al 20 de mayo) fue moderado y asociado a una circulación predominante de virus A(H3), con una creciente contribución de virus de la gripe B a partir del pico de la onda epidémica (Figura 1).

**Figura 1. Tasa de incidencia semanal de gripe y número de detecciones virales. Temporada 2011-12. Sistemas centinela. España**



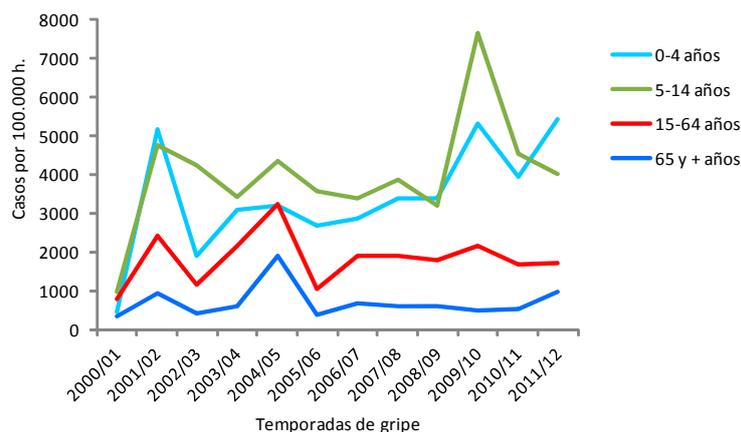
Fuente: CNE. Sistema de Vigilancia de Gripe en España

A nivel global la tasa de incidencia de gripe notificada comenzó su ascenso en la semana 50/2011, superando el umbral basal establecido para esta temporada (59,54 casos por 100.000 habitantes) en la semana 52/2011. El pico máximo de incidencia de gripe se alcanzó en la semana 7/2012 (del 13 al 19 de febrero) con 251,24 casos por 100.000 habitantes, cinco semanas después que en la temporada previa<sup>4</sup>. Las tasas de incidencia de gripe tomaron de nuevo valores pre-epidémicos, por debajo del umbral basal, a partir de la semana 11/2012.

Esta evolución temporal indica que la temporada 2011-12 tuvo un inicio tardío con un pico de máxima actividad gripal a mitad de febrero, una situación que solo se ha producido desde 1996 en las temporadas 2005-06 y 2007-08<sup>5</sup>. La duración del periodo epidémico fue de 12 semanas y el nivel de intensidad gripal moderado, ambos en el rango de las anteriores temporadas estacionales de gripe.

Durante la temporada 2011-12 los grupos de edad más afectados fueron los menores de 15 años con una tasa máxima de incidencia semanal de gripe de 682,25 y 484,89 casos por 100.000 habitantes para los grupos de 0-4 años y 5-14 años, respectivamente. La tasa global de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad en la temporada 2011-12 fue de 2.113,42 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 2.083,34 - 2.143,50). Las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe se observaron en el grupo de menores de cinco años (5.438,11 casos/100.000 habitantes) seguidos del grupo de 5-14 años (4.021,05 casos/100.000 habitantes), a diferencia de lo que se venía observando en la mayoría de las últimas temporadas gripales, donde las mayores tasas de incidencia acumulada se dieron en el grupo de 5-14 años<sup>5</sup> (Figura 2). En los grupos de 15-64 años y mayores de 64 años, las tasas de incidencia acumulada de gripe fueron menores, 1.729,48 y 962,42 casos/100.000 habitantes, respectivamente.

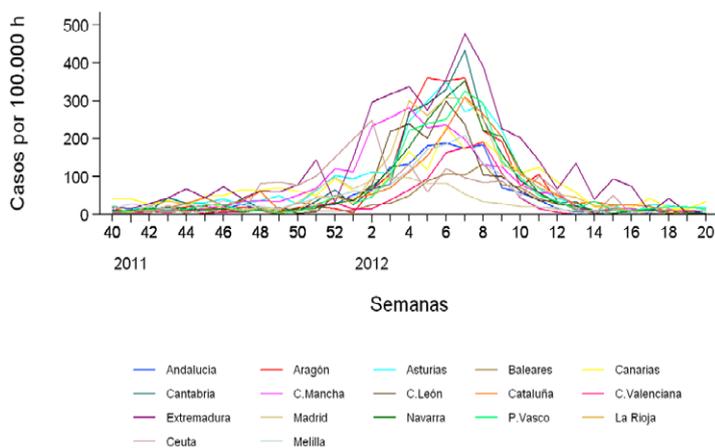
**Figura 2. Tasas de incidencia acumulada de gripe por grupo de edad y temporada. Temporada 2000-12. Sistemas centinela. España**



Fuente: CNE. Sistema de Vigilancia de Gripe en España

En la **figura 3** se muestra la variación regional de las tasas semanales de incidencia de gripe ajustada por edad. La red de Extremadura fue la primera en notificar una tasa de incidencia de gripe por encima del umbral basal (semana 50/2011), seguida de las redes de Castilla La Mancha, Ceuta y Madrid (semana 51/2011). En la semana 04/2012 todas las redes del SVGE ya habían iniciado claramente la fase de ascenso de su onda epidémica. La onda epidémica alcanzó el pico máximo de actividad entre las semanas 02/2012 (Ceuta) y 08/2012 (Baleares). En la semana 05/2012 se registró un nivel de difusión epidémico en toda la península y en el territorio insular, y esporádico en Ceuta. Los máximos picos de actividad gripal se notificaron en las redes centinela de Extremadura y Cantabria con 477,54 y 433,38 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. A partir de la semana 08/2012 la intensidad de la circulación viral disminuyó y en la semana 12/2012 todas las redes centinela excepto dos señalaban ya una circulación esporádica o nula de virus gripales.

**Figura 3. Incidencia semanal de gripe ajustada por edad. Redes centinela. Temporada 2011-12. España**



Fuente: CNE. Sistema de Vigilancia de Gripe en España

Las características epidemiológicas y virológicas de la onda epidémica de gripe en la temporada 2011-12, en las distintas redes centinela integradas en el SVGE, se muestran en la **Tabla 2**. En el pico de la onda epidémica, nueve redes señalaron un nivel de intensidad gripal alto, ocho medio y una muy alto; en cuanto a la difusión de la enfermedad, se notificó un nivel epidémico en el pico de máxima actividad gripal en todas las redes exceptuando Ceuta con un nivel esporádico. El virus de la gripe A(H3) fue el virus predominante en el pico de la epidemia en 15 redes centinela, y en Galicia y Murcia, mientras que en La Rioja se observó una circulación mixta de virus A(H3)/B. A nivel nacional se señaló un nivel de intensidad de la actividad gripal medio y una difusión epidémica de la enfermedad en el acmé de la onda epidémica.

Tabla 2. Actividad gripal en las redes centinela que integran el SVGE. Temporada 2011-12

Redes centinela	Semana del pico de la onda epidémica	Incidencia máxima de onda epidémica (Tasa semanal /100.000 h.)	Grupos de edad más afectados en la temporada	Máximo nivel de intensidad de actividad gripal en el pico de la onda epidémica <sup>1</sup>	Máximo nivel de difusión de actividad gripal en el pico de la onda epidémica <sup>1</sup>	Semana(s) de mayor tasa de detección viral en el periodo epidémico	Tipo/subtipo virus de la gripe dominante en la temporada
Andalucía	5/2012	218,08	< 15 años	Medio	Epidémico	6/2012	AH3N2
Aragón	5/2012	531,49	< 15 años	Alto	Epidémico	7/2012	AH3
Asturias	6/2012	397,73	< 15 años	Alto	Epidémico	7/2012	AH3N2
Baleares	8/2012	136,38	< 15 años	Alto	Epidémico	8/2012	AH3N2
Canarias	6/2012	269,57	< 15 años	Alto	Epidémico	8-9/2012	AH3
Cantabria	7/2012	455,49	< 15 años	Alto	Epidémico	4-5/2012	AH3N2
Castilla La Mancha	4/2012	331,32	< 15 años	Alto	Epidémico	4/2012	AH3N2
Castilla y León	6/2012	297,93	< 15 años	Medio	Epidémico	8/2012	AH3
Cataluña	7/2012	461,13	< 15 años	Muy Alto	Epidémico	8/2012	AH3
Comunidad Valenciana	7/2012	204,02	< 15 años	Medio	Epidémico	6/2012	AH3
Extremadura	7/2012	466,90	< 15 años	Medio	Epidémico	8/2012	AH3N2
Madrid	3/2012	117,91	< 15 años	Medio	Epidémico	52 /2011	AH3N2
Navarra	7/2012	359,75	< 15 años	Alto	Epidémico	8/2012	AH3
País Vasco	7/2012	341,05	< 15 años	Alto	Epidémico	9/2012	AH3
La Rioja	4/2012	281,61	< 15 años	Medio	Epidémico	6/2012	AH3/B
Ceuta	2/2012	182,42	> 64 años	Medio	Esporádico	2-3/2012	ANS
Melilla	7/2012	252,11	< 15 años	Alto	Epidémico	7/2012	AH3N2
<b>Global nacional</b>	<b>7/2012</b>	<b>251,24</b>	<b>&lt; 15 años</b>	<b>Medio</b>	<b>Epidémico</b>	<b>8/2012</b>	<b>AH3</b>

<sup>1</sup> Indicadores de actividad gripal. EISN. ECDC. Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/surveillance/Pages/indicators\\_influenza\\_activity.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/surveillance/Pages/indicators_influenza_activity.aspx)

### Difusión geográfica de la incidencia de gripe

Durante la temporada 2011-12 se realizó semanalmente el análisis espacio-temporal de la difusión de la incidencia de gripe, a partir de la información obtenida de los médicos centinela pertenecientes a las 17 redes centinela del SVGE, mediante un modelo mixto de regresión de Poisson Bayesiano<sup>6</sup>.

La evolución de la difusión geográfica de la gripe en España durante la temporada 2011-12 se puede consultar en la web del SVGE. Durante esta temporada no se observó un claro patrón geográfico en la difusión de la incidencia de gripe. Las mayores tasas de gripe, entre 400-800 casos/100.000 habitantes, se alcanzaron a partir de la semana 52/2011 en el centro peninsular, desplazándose posteriormente hacia zonas del oeste peninsular (semana 3/2012) e intensificándose la actividad gripal en el noroeste, cornisa cantábrica, y noreste del territorio peninsular así como en los territorios insulares (semanas 6-7/2012). A partir de la semana 8/2012 se observó una disminución de la incidencia de gripe en la zona central que se generalizó al resto del territorio conforme avanzó la temporada (semanas 13-14/2012).

### Información virológica

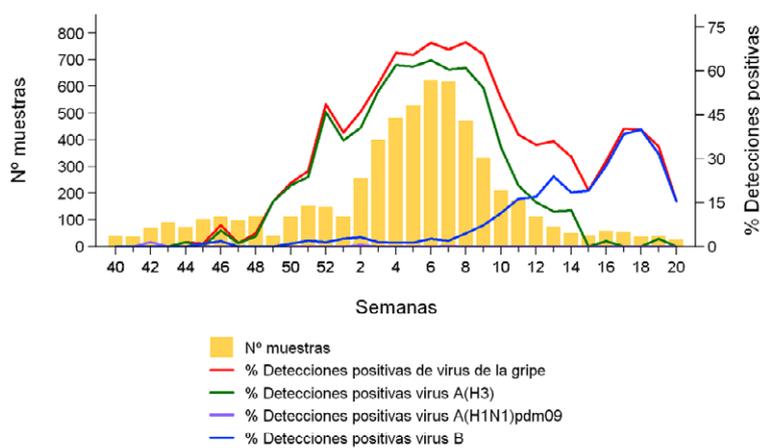
Desde el inicio de la temporada 2011-12 se observó una circulación mayoritaria del virus A(H3), siendo el virus dominante a lo largo de la onda epidémica estacional (Figura 1). El virus de la gripe B circuló de forma esporádica desde la semana 45/2011 hasta la semana 06/2012, cuando comenzó a observarse un incremento de las detecciones, convirtiéndose en el virus dominante a partir de la semana 13/2012 (26 de marzo al 1 de abril).

En la temporada 2011-12 se notificaron al SVGE un total de 5.386 detecciones de virus de la gripe de las que el 54% procedían de fuentes centinela y el 46% de fuentes no centinela. De las 2.932 detecciones centinela, 90,1% fueron virus de la gripe A, 9,8% virus B y 0,1% de virus C. De los 2.504 virus de la gripe A subtipados (94,8%), 2.501 (99,9%) fueron virus A(H3N2) y 3 (0,1%) A(H1N1)pdm09,

siendo el porcentaje de virus subtipados similar al registrado en las dos últimas temporadas (96,7% y 96,1% respectivamente)<sup>4,7</sup>. Del total de detecciones virales el 92,2% fueron virus de la gripe A (99,8% A(H3N2) y 0,2% A(H1N1)pdm09, entre los subtipados), 7,6% virus de la gripe B y 0,1% virus de la gripe C.

El porcentaje de muestras positivas a virus gripales experimentó un aumento constante desde 15% en la semana 49/2011 hasta 65% en la semana 4/2012 (Figura 4). La máxima intensidad de circulación viral se observó en la semana 8/2012, con una tasa de detección viral del 70%. A partir de este momento se observó un descenso continuado en el porcentaje de muestras positivas a virus de la gripe A, mientras que el porcentaje de muestras positivas a virus de la gripe B aumentó paulatinamente desde la semana 7/2012 hasta la semana 18/2012, en la que la intensidad de la circulación viral descendió hasta el final de la temporada gripal en el territorio centinela.

**Figura 4. Muestras centinela analizadas y porcentaje de muestras positivas por tipo/subtipo de virus de la gripe. Temporada 2011-12. España**



Fuente: CNE. Sistema de Vigilancia de Gripe en España

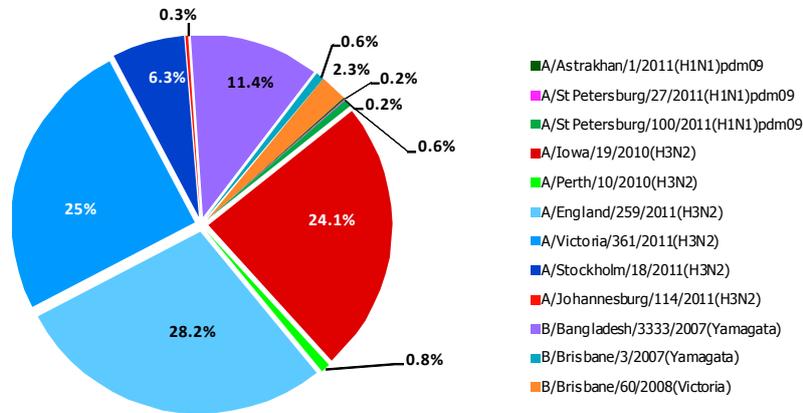
Cabe destacar que mientras que en la temporada pandémica y posterior, en las que predominó la circulación de A(H1N1)pdm09, las máximas tasas de detección de virus pandémico se alcanzaron en el grupo de 5-14 años y adultos jóvenes, en la temporada 2011-12 con predominio del virus de la gripe estacional A(H3N2), las tasas de detección para este virus gripal se distribuyeron de forma más homogénea en todos los grupos de edad, alcanzado un máximo de 50% en los mayores de 64 años.

Durante la temporada 2011-12, el Centro de Gripe de la OMS del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III (Majadahonda, Madrid) caracterizó genéticamente 473 virus de la gripe. El análisis filogenético mostró que de los virus A(H3) caracterizados, 145 fueron similares a la cepa A/England/259/2011, 133 similares a la cepa A/Iowa/19/2010, 119 similares a la cepa A/Victoria/361/2011, 18 similares a A/Stockholm/18/2011, 3 similares a la cepa A/Perth/10/2010, y 2 similares a la cepa A/Johannesburg/114/2011. En relación con los virus A(H1) caracterizados, uno fue similar a la cepa A/Astrakhan/1/2011, otro similar a la cepa A/St Petersburg/27/2011, y 4 similares a A/St Petersburg/100/2011. En cuanto a los virus B caracterizados, 36 fueron del linaje Yamagata (32 B/Bangladesh/3333/2007 y 4 B/Brisbane/3/2007), y 11 del linaje Victoria, estos últimos similares a B/Brisbane/60/2008, incluido en la vacuna de esta temporada<sup>8</sup>. Asimismo el Centro de Gripe de la OMS del Hospital Clínico de Barcelona caracterizó genéticamente 161 cepas. De los virus A(H3) caracterizados, 38 fueron similares a la cepa A/England/259/2011, 23 similares a la cepa A/Iowa/19/2010, 43 similares a la cepa A/Victoria/361/2011, 12 similares a A/Stockholm/18/2011, y 1 similar a la cepa A/Perth/10/2010. En relación a los virus B caracterizados, 41 fueron del linaje Yamagata (40 B/Bangladesh/3333/2007 y 1 B/Brisbane/3/2007), y 3 del linaje Victoria, estos últimos similares a B/Brisbane/60/2008, incluido en la vacuna de esta temporada.

La mayoría de los virus A(H3) caracterizados, independientemente de los grupos genéticos a los que pertenezcan, pueden ser considerados antigénicamente distintos a la cepa vacunal A/Perth/16/2009(H3N2)<sup>9</sup> (Figura 5). Los escasos virus de la gripe A(H1N1)pdm09 caracterizados esta temporada

se agruparon en cepas similares a la cepa vacunal A/California/7/2009. La mayoría de los virus de la gripe B caracterizados fueron del linaje Yamagata, difiriendo de la cepa vacunal B/Brisbane/60/2008 perteneciente al linaje Victoria.

**Figura 5. Caracterizaciones genéticas de detecciones de virus de la gripe. Temporada 2011-12. España**



Fuente: CNE. Sistema de Vigilancia de Gripe en España

## Brotos

Durante la temporada 2011-12 se notificaron 29 brotes de gripe en nueve CCAA (Andalucía, Aragón, Baleares, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Madrid, Navarra y País Vasco). Veinte de ellos tuvieron lugar en instituciones geriátricas, cuatro en el ámbito escolar, cuatro en instituciones sanitarias y uno en entorno familiar. Todos los brotes, excepto dos, tuvieron lugar entre las semanas 45/2011 y 18/2012, durante el transcurso de la onda epidémica de gripe estacional.

En la [Tabla 3](#) se muestran las características de los brotes de gripe por tipo de institución. El 82% de los casos residían en instituciones geriátricas. La cobertura de vacunación antigripal varió según el tipo de institución, desde un 95% (61%-100%) en residencias geriátricas a un 5% en centros escolares. Con excepción de dos brotes, todos fueron confirmados por laboratorio, 24 de ellos por virus A(H3N2), uno por virus A no subtipado, uno por virus A(H1N1)pdm09 y uno por virus B. El 73% de las muestras enviadas fueron positivas a virus gripales (109/150). Del total de virus caracterizados el 44,5% fueron A/Iowa/19/2010(H3N2), el 44,5% A/Victoria/361/2011(H3N2) y el 11% A/England/259/2011(H3N2), grupos considerados distintos de la cepa vacunal<sup>8</sup>. La tasa global de ataque fue del 22% (859/3990), encontrando las mayores tasas en los brotes que tuvieron lugar en instituciones geriátricas (23%; rango: 6,3% - 66,7%). La distribución de las tasas de ataque entre vacunados y no vacunados fue muy heterogénea entre los distintos brotes, e incluso dentro de los de un mismo ámbito, en lo que probablemente influyan las limitaciones en la información disponible de los mismos. De los 860 casos notificados asociados a brotes, 83 casos fueron hospitalizados, y 46 fallecieron (44 en el ámbito de instituciones geriátricas y 2 en el de instituciones sanitarias).

**Tabla 3. Características de los brotes de gripe por tipo de institución. Temporada 2011-12. España**

Temporada 2011-12	Geriatrico (nº brotes = 20)	Colegio/Guardería (nº brotes = 4)	Institución sanitaria (nº brotes= 4)	Familiar (nº brotes = 1)
Población residente	3.124	749	117	
Edad (mediana; rango)	85 (75-89)	3 (2-4)	61 (38-75)	3 (3-3)
Nº de casos de gripe	712	113	34	5
Nº total muestras enviadas (% detecciones positivas)	123 (68%)	5 (100%)	20 (90%)	2 (100%)
Tipo/subtipo de virus identificado (nº brotes)	A(H3N2) (19)	ANS (1) A(H3N2) (1) A(H1N1)pdm09 (1)	A(H3N2) (3) B (1)	A(H3N2) (1)
Caracterización genética virus de la gripe (nº brotes)	A/Iowa/19/2010(H3N2) (3) A/England/259/2011(H3N2) (1) A/Victoria/361/2011 (H3N2) (3)	A/Victoria/361/2011 (H3N2) (1)		A/Iowa/19/2010(H3N2) (1)
Cobertura vacuna gripe temporada 2011-12 (mediana; rango)	95% (61 -100)	5% (5 - 5)	63% (17 - 75)	
Tasa de ataque de gripe total (rango)	23% (2,9 - 66,7)	15% (10,5 - 34,0)	13% (6,3 - 66,7)	
Vacunados	20% (497/2.487)	0% (0/4)	33% (16/48)	
No vacunados	13% (43/342)	27% (19/70)	19% (4/21)	
Hospitalizaciones relacionadas con gripe	68	0	11	4
Defunciones relacionadas con gripe	44	0	2	0

Un análisis combinado de 10 de los brotes notificados en instituciones geriátricas, para los cuales se disponía de la información necesaria, permitió estimar, mediante un modelo de efectos aleatorios, un riesgo relativo asociado a la vacunación de 0,81 (IC 95%: 0,36-1,86), obteniéndose una efectividad vacunal (EVA) de 19% (IC 95%: -86-64), en consonancia con un efecto protector bajo-moderado descrito para la vacuna antigripal a mitad de temporada<sup>10,11</sup>.

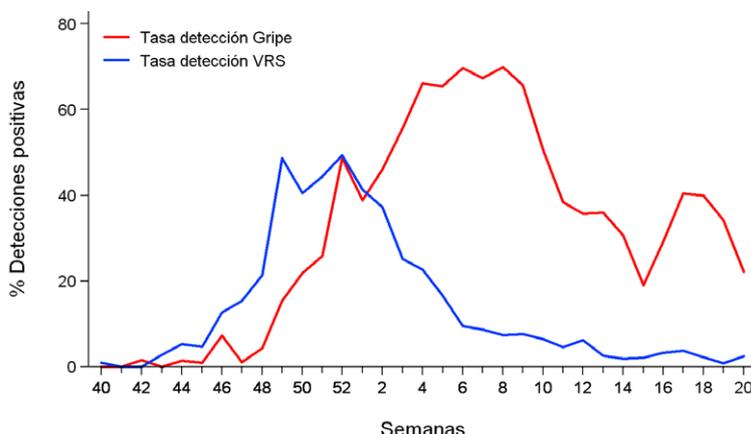
### Vigilancia no centinela del Virus Respiratorio Sincitial (VRS) en España

La temporada 2011-12 ha sido la sexta temporada en la que se ha obtenido información no centinela sobre la circulación del VRS, con el objetivo de complementar la vigilancia de la gripe a través del SVGE. La información no centinela de VRS permite describir su patrón temporal de circulación en relación con la circulación de virus gripales. Habitualmente, la circulación del VRS suele ser anterior a la de los virus gripales por lo que podría utilizarse como un indicador temprano del inicio de las epidemias estacionales de gripe<sup>12</sup>

Desde el inicio de la temporada 2011-12 se notificaron 1.731 detecciones de VRS procedentes de 13 laboratorios integrados en el SVGE pertenecientes a 12 CCAA: Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Galicia, Madrid, Navarra, La Rioja y Ceuta.

En la temporada 2011-12 se observó un aumento en la tasa de detección de VRS desde la semana 45/2011 hasta la semana 52/2011 en la que se alcanzó una tasa máxima de detección viral del 49% (Figura 6). Desde entonces la circulación del VRS disminuyó, coincidiendo con un aumento en la intensidad de circulación de los virus gripales, alcanzándose el máximo porcentaje de muestras positivas a virus gripales en la semana 7/2012, siete semanas después de que se registrara la máxima intensidad de circulación de VRS.

**Figura 6. Tasa de detección de virus de la gripe y VRS (%). Temporada 2011-12. España**



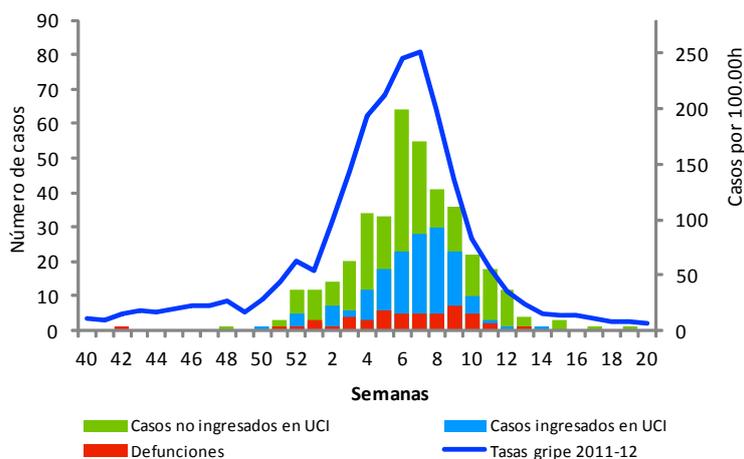
Fuente: Redes centinela del SVGE. Información de VRS de los laboratorios de Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Castilla La Mancha, Castilla León, Cataluña, Galicia, Murcia, Navarra, La Rioja y Ceuta.

### Vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe

Durante la temporada 2011-12 participaron en la vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe 112 hospitales (de 1 a 25 por cada CCAA), según el protocolo establecido<sup>13</sup>, con una población vigilada de 25.249.050 habitantes (55% de la población española).

Desde el inicio de la temporada 2011-12 hasta la semana 20/2012 se notificaron 609 casos graves hospitalizados confirmados de gripe en 16 CCAA (Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Extremadura, Galicia, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco y La Rioja). Del total de casos, 171 casos (28%) fueron admitidos en UCI y no fallecieron y 50 casos (8,2%) fallecieron. La distribución temporal de los casos graves hospitalizados confirmados de gripe siguió un patrón similar al de la onda estacional de gripe en la comunidad durante la temporada 2011-12 (Figura 7), registrándose más del 91% de los casos durante la onda epidémica.

**Figura 7. Evolución de los casos graves hospitalizados confirmados de gripe según nivel de gravedad y tasa de incidencia semanal de gripe. Temporada 2011-12. España**



Fuente: CNE. Sistema de Vigilancia de Gripe en España.

De los 609 pacientes hospitalizados, el 56% eran hombres y 44% mujeres, con una mediana de edad de 56 años (rango: 0-99; rango intercuartílico (RIC): 3-76), mayor que la estimada en la temporada 2010-11 (47 años; rango: 0-93; RIC: 29-60). La mayor proporción de casos graves hospitalizados de

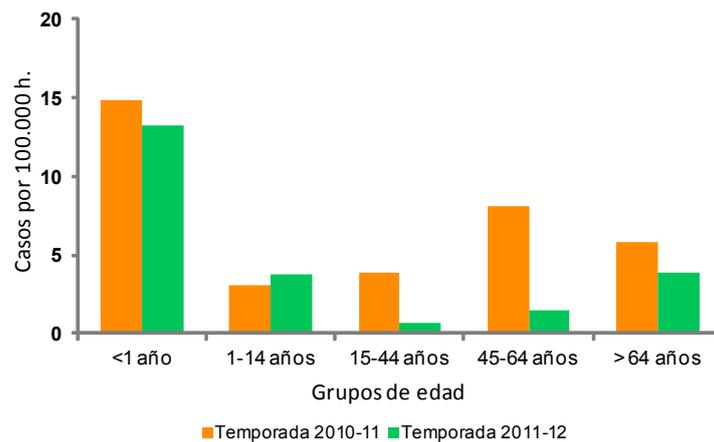
gripe se observó en los mayores de 64 años (41%), seguido de los menores de 5 años (28%), mientras que la enfermedad grave en adultos jóvenes entre 15-64 años fue menor que en la temporada previa 2010-11<sup>14</sup>.

Presentaron algún factor de riesgo de complicaciones de gripe 321 casos (78%), siendo los más frecuentes la enfermedad pulmonar crónica (25%), la enfermedad cardiovascular crónica (23%) y la diabetes (19%). Como complicaciones más frecuentes, el 62% de los casos presentaron neumonía y el 29% co-infección. Del total de casos hospitalizados, 201 (37%) ingresaron en UCI. Las características de riesgo y complicaciones descritas esta temporada fueron similares a las de la temporada previa 2010-11<sup>14</sup>. Entre los casos que pertenecían a los grupos elegibles para vacunación y se disponía de información, 131 casos (47%) habían recibido la vacuna antigripal de esta temporada, un porcentaje mayor al registrado en la temporada 2010-11 (15%).

El 95% (579) de los casos correspondieron a infecciones por virus de la gripe A y el 5% (30) por virus B, siendo el 99,4% de las detecciones subtipadas virus A(H3) y el 0,6% virus A(H1N1)pdm09. Cabe destacar que las tres infecciones graves por virus A(H1N1)pdm09 se produjeron en pacientes menores de 65 años, siguiendo la la distribución por edad de los casos graves de gripe en las dos temporadas previas dominadas por la circulación del virus pandémico<sup>14</sup>.

La tasa de hospitalización global de los casos graves confirmados de gripe durante la temporada 2011-12 fue de 3,01 casos por 100.000 habitantes, menor que la estimada en la temporada 2010-11 (5,76 casos por 100.000 habitantes)<sup>14</sup>. Esta diferencia podría deberse a una menor notificación global de casos graves confirmados de gripe en esta temporada, relacionada tanto con una disminución en el nivel de alerta de los hospitales a la hora de tomar muestra para la confirmación de los casos de gripe que precisan hospitalización, como con posibles restricciones en el diagnóstico viral por los laboratorios implicados. Los grupos de edad a los que se atribuyeron las mayores tasas de hospitalización fueron los menores de 1 año (13,28 casos por 100.000 habitantes) y mayores de 64 años (3,86 casos por 100.000 habitantes) (Figura 8), en consonancia con lo estimado en epidemias de gripe estacional previas, en las que las mayores tasas de hospitalización atribuible a gripe se concentran en los menores de cuatro años y en las edades más avanzadas<sup>15</sup>. Esto sugiere que continúa el desplazamiento en las tasas de hospitalización por enfermedad grave de gripe hacia edades mayores, en relación al patrón de hospitalizaciones por edad obtenido en la pandemia 2009, en donde los menores de 15 años ofrecían las mayores tasas de hospitalización por gripe confirmada.

Figura 8. Tasas de hospitalización de casos graves confirmados de gripe por grupo de edad. Temporadas 2010-11/2011-12. España



Fuente: CNE. Sistema de Vigilancia de Gripe en España.

## Mortalidad relacionada con gripe

### Defunciones en casos graves hospitalizados confirmados de gripe.

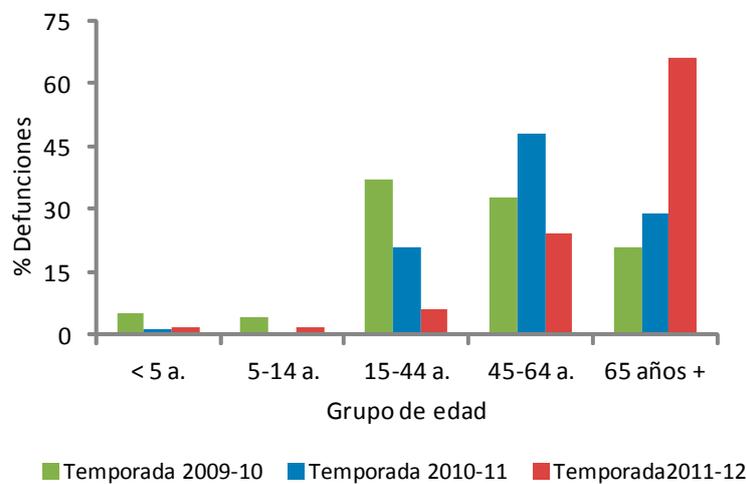
Desde la semana 40/2011 hasta el final de temporada (semana 20/2012) se registraron 50 defunciones entre los casos graves hospitalizados confirmados de gripe en nueve CCAA. El 64% eran

hombres y el 36% mujeres, registrándose el mayor número de casos en los mayores de 64 años (66%), seguido del grupo de 45-64 años (24%). En 48 (96%) casos se confirmó la infección por virus de la gripe A y en dos (4%) por virus tipo B, siendo el 100% de los subtipados A(H3).

Teniendo en cuenta los casos en los que se disponía de información, sólo el 6% fueron pacientes sin factores de riesgo de complicaciones, frente al 11% de los que fallecieron en la temporada 2010-11<sup>15</sup>. El 40% de los casos habían recibido la vacuna antigripal de esta temporada, frente al 16% en la temporada previa 2010-11<sup>14</sup>.

Desde la temporada pandémica 2009-10 se ha observado un desplazamiento progresivo de las defunciones hacia los grupos de mayor edad (Figura 9). En esta temporada, con circulación mayoritaria del virus de la gripe A(H3), los mayores de 64 años concentraron el mayor porcentaje de defunciones por infección confirmada de gripe, siendo la mortalidad en adultos jóvenes de 15-64 años notablemente menor que en las dos temporadas previas con predominio del virus A(H1N1)pdm09.

**Figura 9. Defunciones por grupos de edad en casos graves hospitalizados confirmados de gripe. Temporadas 2009/10-2011/12. España**



Fuente: CNE. Sistema de Vigilancia de Gripe en España.

La letalidad global observada en la temporada 2011-12, en términos de defunciones entre pacientes hospitalizados por gripe confirmada, fue del 8,2% (IC 95%: 5,9-10,3), menor que la observada en la temporada 2010-11<sup>14</sup> (12,3%; IC 95%: 10,8-14,0), lo que sugiere una menor gravedad de la enfermedad en la temporada 2011-12 con respecto a las dos temporadas previas. Sin embargo, en contraste con las tasas de hospitalización, que fueron máximas en los menores de 1 año, el patrón de letalidad por grupos de edad se mantuvo similar a temporadas previas, observándose un aumento de la letalidad de la infección grave confirmada de gripe con la edad, con un máximo en los mayores de 64 años (63,8%).

### Excesos de mortalidad diaria por todas las causas

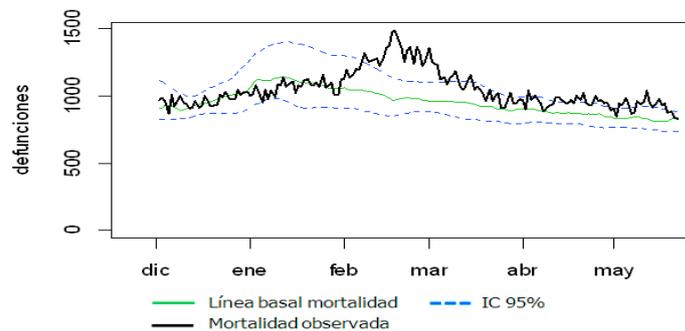
Las infecciones por gripe no son habitualmente confirmadas por laboratorio y el diagnóstico de la infección aparece raramente como causa fundamental en los certificados de defunción. Sin embargo, la gripe puede ser una causa directa de defunción o indirecta por agravamiento de otras patologías subyacentes. Por este motivo, en las epidemias de gripe estacional, las defunciones asociadas a la gripe se han venido estimando de forma indirecta mediante modelos que calculan el exceso de defunciones en periodos de actividad gripal, respecto al nivel basal esperado en periodos en ausencia de circulación de virus gripales. Estos modelos se aplican tanto para algunos grupos concretos de causas de mortalidad o para mortalidad por todas las causas. Una correcta interpretación de los resultados de estos análisis requiere la valoración de otras posibles explicaciones para los excesos de mortalidad detectados.

Durante el invierno 2011-12 el Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MoMo) en España<sup>16</sup>, gestionado por el CNE desde el año 2004, incluyó todas las defunciones diarias por todas las causas registradas en 2.004 registros civiles informatizados, que representan el 77% de la población

española. Los registros civiles incluidos en el sistema son representativos de todas las áreas climáticas y de todo el territorio nacional.

La mortalidad general observada durante el invierno de interés estuvo por debajo de lo esperado según los modelos predictivos, desarrollados tanto por MoMo como por el proyecto europeo Euro-MoMo (European Mortality Monitoring), hasta el final de la semana 5/2012 (primera semana de febrero), momento en el que se inició un ascenso progresivo de la mortalidad registrada en el sistema. La mortalidad observada superó los umbrales de alerta (límite de confianza superior al 95%) durante la semana 7/2012, coincidiendo con el pico de la onda epidémica de gripe, permaneciendo por encima de este umbral hasta la semana 9/2012, y volviendo a los niveles esperados al final de la semana 10/2012 (Figura 10). El exceso acumulado de mortalidad durante el periodo en que la mortalidad observada estuvo por encima de la esperada fue del 17%. Este exceso afectó casi exclusivamente a los mayores de 75 años (80% del exceso).

Figura 10. Mortalidad diaria por todas las causas. España. Semanas 1-20/2012



Fuente: CNE. Sistema de Vigilancia de la Mortalidad diaria.

El estudio Euro-MoMo que recoge datos de 16 países Europeos informó de un exceso de mortalidad por todas las causas en mayores de 64 años en algunos países que tuvieron su máximo pico de actividad en febrero de 2012. El incremento de mortalidad fue más importante en aquellos países en los que el periodo de exceso coincidió con una transmisión máxima del virus en la comunidad, entre ellos España, aunque otros factores como alertas por frío en las mismas semanas pudieron también contribuir al exceso de mortalidad general observado<sup>17</sup>.

## Actividad gripal en Europa y el mundo

### Hemisferio norte

En la mayoría de los países del hemisferio norte la temporada de gripe 2011-12 se inició más tardíamente que en otras temporadas estacionales previas, excepto en el norte de África, y fue de intensidad moderada, con diferencias entre países en cuanto al nivel de impacto<sup>18</sup>. Mientras que en algunos países de Europa se notificó un exceso de mortalidad en los mayores de 64 años<sup>17</sup>, coincidiendo con la máxima transmisión local del virus de la gripe A(H3N2), en Canadá, el virus de la gripe A(H1N1) pdm09 continuó afectando fundamentalmente a los grupos de edad más jóvenes (39% de las infecciones por virus A en menores de cinco años)<sup>19</sup>.

Se observó una diversidad en los virus de la gripe que circularon predominantemente en las diferentes regiones del hemisferio norte durante la temporada 2011-12. En Europa el tipo de virus gripal que se detectó con más frecuencia fue el A(H3N2), con una pequeña contribución de virus A(H1N1)pdm09 y de virus B, aumentando este último al final de la temporada<sup>20</sup>. En Canadá predominó la circulación del virus de la gripe B, en los Estados Unidos de América (EUA) el virus A(H3N2) y en México y otros países de Centroamérica el virus mayoritario fue el A(H1N1)pdm09. En Asia, en el norte de China y Mongolia al principio de la temporada circuló mayoritariamente el virus B, cambiando posteriormente a un predominio de virus A(H3N2), mientras que en la República de Corea y Japón sucedió a la inversa<sup>18</sup>.

En Europa muchos de los virus A(H3N2) analizados mediante la inhibición de la hemaglutinación presentaron baja reactividad frente al antisuero de hurón infectado con el virus vacunal A/Perth/16/2009, lo que obligó a un cambio en las recomendaciones de la OMS en la cepa A(H3N2) incluida en la vacuna antigripal de la próxima temporada 2012-13 en el hemisferio norte. Esta necesidad de cambio es consistente con la baja efectividad de la vacuna antigripal observada esta temporada<sup>21</sup>.

La resistencia a inhibidores de neuraminidasas fue baja o indetectable en esta temporada. Aunque los EUA notificaron un ligero incremento de la resistencia a oseltamivir por cepas aisladas de A(H1N1)pdm09 en el estado de Texas, virus que predominó esta temporada<sup>22</sup>.

### **Hemisferio sur**

La temporada de gripe 2011 en el hemisferio sur fue de intensidad media. En la mayoría de las regiones la actividad gripal comenzó a aumentar a primeros de mayo, finalizando a finales de septiembre, con excepción de Australia y Nueva Zelanda que en esas fechas todavía mantenían cierta transmisión de virus de la gripe<sup>1</sup>.

Aunque en la mayoría de la regiones del hemisferio sur circuló de forma dominante el virus de la gripe A(H1N1)pdm09, se observó variabilidad en cuanto al patrón de circulación de tipo/subtipo de virus entre países vecinos, sobre todo a partir del pico epidémico. En Chile y Uruguay circuló de forma mayoritaria el virus A(H1N1)pdm09 con escasa circulación de otros virus, mientras que en Argentina a partir de la segunda mitad de la onda epidémica se produjo un aumento de las detecciones de virus A(H3N2). En el sur de África aumentó la contribución de virus A(H3N2) y B al final de la temporada mientras que en Australia predominó el virus A(H1N1)pdm09 con una menor contribución del virus B, siendo este último el que circuló de forma mayoritaria en Nueva Zelanda.

La mayoría de los virus A(H1N1)pdm09 y A(H3N2) caracterizados antigénicamente fueron similares a los incluidos en la vacuna antigripal de la temporada 2011<sup>23</sup>, así como el 72% de los virus B analizados, del linaje Victoria, semejantes a la cepa vacunal. Las resistencias a oseltamivir fueron bajas y no experimentaron un incremento con relación a temporadas previas. A finales de de 2011 se notificó un cluster de resistencia a oseltamivir en Nueva Gales del Sur (Australia).

### **Composición de la vacuna antigripal recomendada por la OMS para la temporada 2012-2013 en el hemisferio norte**

Durante el período de septiembre 2011 a febrero 2012 se registró una baja actividad gripal en muchos países asociada a la co-circulación del virus A(H1N1)pdm09 y proporciones variables de los virus A(H3N2) y B<sup>24</sup>. La mayoría de los virus A(H1N1)pdm09 fueron antigénicamente similares a A/California/7/2009. Las vacunas que contenían antígenos A/California/7/2009 produjeron anticuerpos anti-hemaglutinina con títulos similares contra el virus de la vacuna y los virus A(H1N1)pdm09 recientemente detectados.

La circulación del virus A(H3N2) se asoció a la aparición de brotes en varios países. La mayoría de los virus analizados fueron antigénicamente y genéticamente distinguibles de la cepa vacunal A/Perth/16/2009, estando más estrechamente relacionados con la cepa de referencia A/Victoria/361/2011. El título de anticuerpos producido por la vacuna estacional, que contenían antígenos A/Perth/16/2009, fue inferior al de los virus de la gripe A(H3N2) detectados durante la temporada.

Muchos países notificaron una actividad gripal asociada de forma mayoritaria al virus de la gripe B. La proporción de virus del linaje B/Yamagata/16/88 aumentó en muchas zonas del mundo, aunque el linaje B/Victoria/2/87 predominó en algunos países, especialmente en China. La mayoría de los virus B/Victoria/2/87 se relacionaron antigénica y genéticamente con B/Brisbane/60/2008. Los virus B/Yamagata/16/88 detectados más recientemente fueron antigénicamente distinguibles del virus de la vacuna anterior B/Florida/4/2006 y estaban estrechamente relacionados con el virus B/Wisconsin/1/2010.

Las vacunas de la temporada que contenían antígenos B/Brisbane/60/2008 produjeron anticuerpos anti-HA con títulos similares a los producidos contra los virus vacunales, así como los virus del linaje B/Victoria/2/87 detectados durante la temporada. Sin embargo, los títulos fueron menores frente a los virus del linaje B/Yamagata/16/88.

Durante la temporada 2012-13 se espera que co-circulen en el hemisferio norte los virus de la gripe A(H1N1)pdm09, A(H3N2) y B. Por tanto la vacuna trivalente recomendada por la OMS para la temporada 2012-13 deberá incluir las siguientes cepas:

- Cepa análoga a A/California/7/2009/(H1N1)
- Cepa análoga a A/Victoria/361/2011(H3N2)
- Cepa análoga a B/Wisconsin/1/2010(linaje Yamagata)

## Conclusiones

La temporada 2011-12 fue la primera desde la pandemia de 2009 en la que predominó un virus de la gripe diferente al A(H1N1)pdm09. La actividad gripal fue moderada y se asoció a la circulación mayoritaria del virus de la gripe A(H3), con una contribución creciente de virus de la gripe B a partir del pico de la onda epidémica. Las mayores tasas acumuladas de gripe se observaron en los niños menores de cinco años.

La epidemia gripal se caracterizó por una presentación tardía, a mitad del mes de febrero, respecto a las temporadas de gripe previas, así como por una limitada concordancia entre los virus circulantes A(H3N2) y la cepa vacunal. Debido a esta heterogeneidad antigénica, la OMS recomendó en febrero de 2012 el cambio de la cepa vacunal A(H3N2) en la composición de la vacuna antigripal 2012-13. Así mismo se recomendó el cambio de la cepa vacunal B a un virus del linaje Yamagata.

La enfermedad grave por gripe confirmada se produjo fundamentalmente en niños menores de cinco años y personas de edad avanzada, confirmando la evolución hacia patrones de edad típicos de las hospitalizaciones por gripe en las epidemias de gripe estacional. El 78% de los casos graves confirmados de gripe presentaron algún factor de riesgo de complicaciones. Entre los factores de riesgo más frecuentes se identificó la enfermedad pulmonar crónica, la enfermedad cardiovascular crónica y la diabetes.

Los mayores de 64 años concentraron el mayor porcentaje de defunciones en casos graves hospitalizados confirmados de gripe, mientras que la mortalidad en adultos jóvenes fue notablemente menor que en las dos temporadas previas. En términos de letalidad, la temporada 2011-12 fue menos grave que las temporadas en las que predominó el virus de la gripe A(H1N1)pdm09. La demostración de un efecto protector de la vacuna antigripal en los grupos elegibles para vacunación refuerza la importancia de las recomendaciones oficiales de vacunación antigripal. La diversidad de brotes de gripe identificados en la temporada 2011-12 y distribuidos en gran parte del territorio nacional, especialmente en residencias geriátricas con altas coberturas de vacunación antigripal, podría estar relacionada también con un limitado efecto protector de la vacuna antigripal 2011-12 en estos grupos de población.

## Bibliografía

1. WHO. Review of the 2011 winter influenza season, southern hemisphere. Weekly epidemiological record 2011; 86 (24):480-496. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2011/wer8644.pdf>
2. Lopez Chavarrias V, Broberg E, Nicoll A. Preliminary implications for Europe of the 2011 influenza season in five temperate southern hemisphere countries. Euro Surveill. 2011;16(50):pii=20044. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20044>
3. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2011-12 (Desde la semana 40/2011 hasta la semana 20/2012). Instituto de Salud Carlos III. Madrid 2012. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Informe\\_GRIPE\\_Temporada\\_2011-2012\\_septiembre.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Informe_GRIPE_Temporada_2011-2012_septiembre.pdf)
4. Delgado C, Jiménez-Jorge S, Ledesma J, Pozo F, León I, De Mateo S, Larrauri A. Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2010-11 (Desde la semana 40/2010 hasta la semana 20/2011). Boletín epidemiológico semanal, 2011. Vol. 19, nº 9, pág. 117-130. Disponible en: <http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/324/338>
5. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Informes semanal de Vigilancia de la Gripe en España. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>
6. Martinez-Beneito MA, Botella-Rocamora P, Zurriaga O. A kernel-based spatio-temporal surveillance system for monitoring influenza-like illness incidence. Stat Methods Med Res 2010.

7. Silvia Jiménez-Jorge, Juan Ledesma, Inmaculada León, Víctor Flores Segovia, Fernando Simón, Salvador de Mateo Ontañón, Amparo Larrauri Cámara, en representación del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Vigilancia de la gripe en España. Evolución de la gripe pandémica por AnH1N1 desde la semana 20/2009 hasta la semana 20/2010. Bol Epidemiol Semanal 2010;18(15):137-148. Disponible en: [http://www.isciii.es/hdocs/centros/epidemiologia/boletin\\_semanal/bes1036.pdf](http://www.isciii.es/hdocs/centros/epidemiologia/boletin_semanal/bes1036.pdf)
8. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011-2012 northern hemisphere influenza seasons. February 2011. Disponible en: [http://www.who.int/influenza/vaccines/2011\\_02\\_recommendation.pdf](http://www.who.int/influenza/vaccines/2011_02_recommendation.pdf)
9. European Center for Diseases Control (ECDC). Community Network of Reference Laboratories (CNRL) for Human Influenza in Europe. Influenza virus characterisation, June 2012. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Influenza-visus-characterisation-June-2012.pdf>
10. Jiménez-Jorge S, de Mateo S, Pozo F, Casas I, García Cenoz M, Castilla J, Gallardo V, Pérez E, Vega T, Rodríguez C, Quinones C, Martínez E, Giménez J, Vanrell JM, Castillejo D, Serrano MC, Ramos JM, Larrauri A. Early estimates of the effectiveness of the 2011/12 influenza vaccine in the population targeted for vaccination in Spain, 25 December 2011 to 19 February 2012. Euro Surveill 2012; 17(12). Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V17N12/art20129.pdf>
11. Kissling E, Valenciano M, I-MOVE case-control studies team. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe among target groups for vaccination: results from the I-MOVE multicentre case-control study, 2011/12. Eurosurveillance. 2012;17(15):pii=20146. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V17N15/art20146.pdf>
12. Meerhoff TJ, Fleming D, Smith A, Mosnier A, van Gageldonk-Lafeber AB, Paget WJ and the EISS RSV Task Group. Surveillance recommendations based on an exploratory analysis of respiratory syncytial virus reports derived from the European Influenza Surveillance System. BMC Infect Dis 2006;6:128.
13. Centro Nacional de Epidemiología. Protocolo de Vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de virus de la gripe. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Vigilancia\\_de\\_casos\\_graves\\_confirmados\\_de\\_virus\\_de\\_la\\_gripe\\_octubre2010.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Vigilancia_de_casos_graves_confirmados_de_virus_de_la_gripe_octubre2010.pdf)
14. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe en España. Temporada 2010-11. Instituto de Salud Carlos III. Madrid 2011. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Informe\\_casos\\_graves\\_hospitalizados\\_2010-2011\\_07septiembre2011.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Informe_casos_graves_hospitalizados_2010-2011_07septiembre2011.pdf)
15. López-Cuadrado T, Larrauri A, Jiménez-Jorge S, de Mateo S. Influenza-associated to hospitalizations and deaths in Spain. International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance. Vienna .2009
16. Inmaculada León Gómez, Víctor Manuel Flores Segovia, Silvia Jiménez Jorge, Amparo Larrauri Cámara, Rocío Palmera Suárez y Fernando Simón Soria. Excesos de mortalidad en España durante la transmisión de gripe pandémica en el año 2009. Rev Esp Salud Pública 2010; 84: 589-596. Disponible en: [http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/resp/revista\\_cdrom/vol84/vol84\\_5/RS845C\\_589.pdf](http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/vol84/vol84_5/RS845C_589.pdf)
17. Mazick A, Gergonne B, Nielsen J, Guillaume F, Virtanen MJ et al. Excess mortality among the elderly in 12 European countries, February and March 2012. Eurosurveillance. 2012;17(14):pii=20138. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20138>
18. WHO. Review of the 2011-2012 winter influenza season, northern hemisphere. Weekly epidemiological record 2012; 87(24):233-240. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2012/wer8724.pdf>
19. Public Health Agency of Canada's FluWatch. Weekly Reports 2011-2012 Season. Disponible en: <http://origin.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/>
20. European Center for Diseases Control. Influenza in Europa. Season 2011-2012. Stockholm: ECDC; 2012. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Influenza-Europe-2011-2012-surveillance-report.pdf>
21. European Center for Diseases Control (ECDC). Fortnightly influenza surveillance overview. Main surveillance developments in weeks 23-24 2012 (4-17 June 2012). Disponible en: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/120621\\_SUR\\_WISO.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/120621_SUR_WISO.pdf)
22. United States Centers for Disease Control and Prevention's FluView. Weekly U.S. Influenza Surveillance Reports Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/weekly>
23. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011 southern hemisphere influenza seasons. Weekly epidemiological record 2010; 85 (41):401-412. Disponible en <http://www.who.int/wer/2010/wer8541.pdf>
24. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012-2013 northern hemisphere influenza seasons. February 2012. Disponible en: [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201202\\_recommendation.pdf](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201202_recommendation.pdf)