

Actividad gripal en España y en el mundo en la temporada 2008-2009 (28 de septiembre de 2008 – 24 de enero de 2009) . . . . . 193

Estado de las enfermedades de Declaración Obligatoria . . . . . 200

Resultados de la declaración al Sistema de Información Microbiológica . . . . . 202

## Actividad gripal en España y en el mundo en la temporada 2008-2009 (28 de septiembre de 2008 – 24 de enero de 2009)

Silvia Jiménez-Jorge, Amparo Larrauri Cámara, Salvador de Mateo Ontañón en representación del Grupo de Vigilancia de la Gripe en España\*. Área de Vigilancia de la Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología.

El nivel de intensidad de la actividad gripal registrado en España, en la temporada 2008-2009, hasta la semana 03/2009 (18 al 24 de enero de 2009) fue moderado y asociado a un predominio de detecciones de virus de la gripe A(H3N2). La red del País Vasco fue la primera que notificó una tasa de incidencia de gripe por encima del umbral basal establecido para la presente temporada (semana 47/2008), seguida de Asturias (semana 48/2008); en ambas redes, el incremento estuvo asociado a una circulación mayoritaria de virus de la gripe A (AH3 entre los subtipados). En la semana 50/2008 cinco redes del norte del país ya habían iniciado la fase de ascenso de su onda epidémica. Esta situación se extendió a las demás redes del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE) y a partir de la semana 51/2008 (del 14 al 20 de diciembre) se registraron tasas de incidencia de gripe por encima del umbral basal en Cataluña y Madrid (51/2008), Canarias, Castilla y León y La Rioja (52/2008), Andalucía, Aragón y Castilla La Mancha (53/2008), Comunidad Valenciana (01/2009) y Baleares y Ceuta (02/2009). Sólo dos

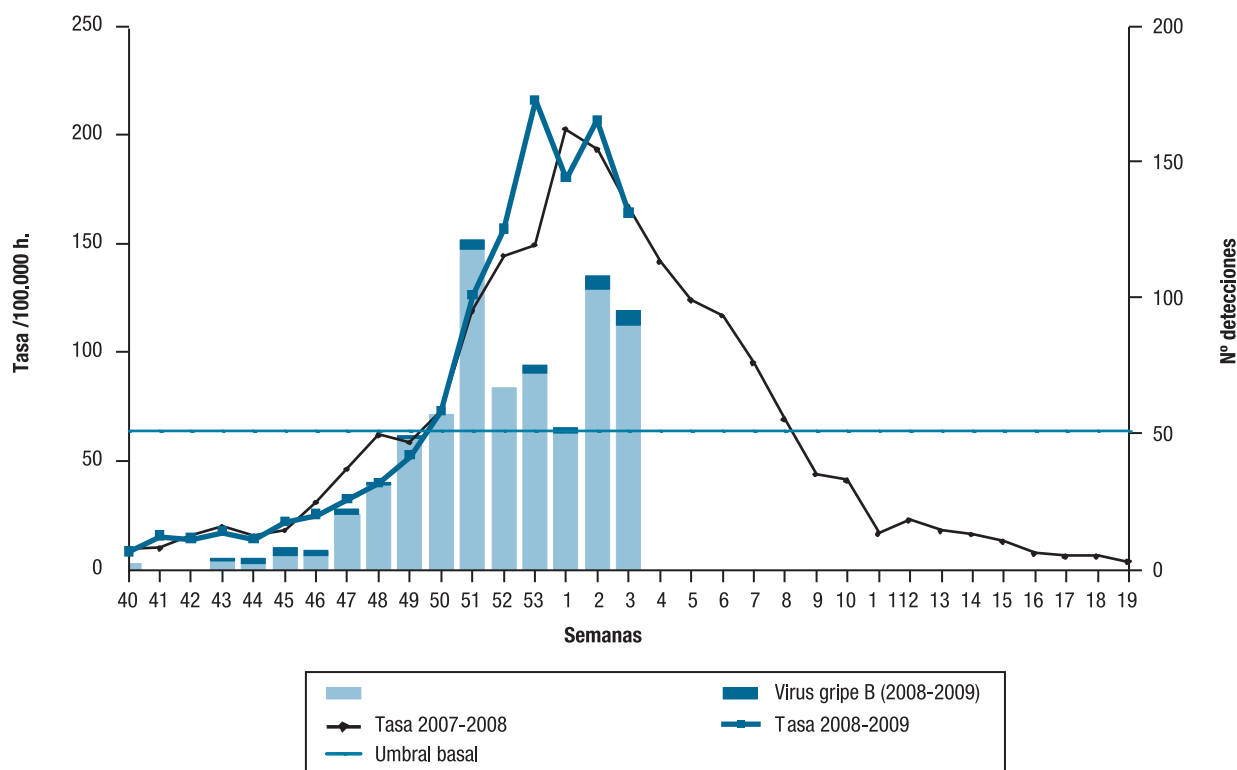
redes del este de España, Cataluña y Comunidad Valenciana, han registrado desde la semana 02/2009 un nivel alto de intensidad de la actividad gripal en lo que llevamos de temporada, mientras que en el resto el nivel máximo de intensidad señalado fue medio. Hasta la semana 50/2008 se registró una circulación esporádica o local del virus de la gripe A (AH3 entre los subtipados) en redes del norte del SVGE, que se intensificó en las dos últimas semanas del año 2008 (52-53/2008), generalizándose al resto del territorio sujeto a vigilancia entre las semanas 53/2008 – 01/2009.

La tasa de incidencia global comenzó a aumentar progresivamente a finales del mes de octubre (semana 44/2008) superando el umbral basal establecido para la temporada 2008-2009 en la semana 50/2008 (del 7 al 13 de diciembre). A partir de este momento se inició la fase de ascenso de la onda epidémica alcanzándose el pico máximo de incidencia de gripe en la semana 53/2008 (28 de diciembre de 2008 al 3 de enero de 2009) con 216,04 casos por 100.000 habitantes (Figura 1). La evolución de la

\* Grupo formado por las redes de médicos centinela de Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, Madrid, Navarra, País Vasco, La Rioja y Ceuta, en colaboración con los laboratorios de: Laboratorio del Hospital Virgen de las Nieves de Granada (Andalucía); Laboratorio del Hospital Miguel Servet de Zaragoza (Aragón); Laboratorio del Hospital N° Sr° de Covadonga (Hospital Central de Asturias) de Oviedo (Asturias); Laboratorio del Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca (Baleares); Laboratorio del Hospital Dr. Negrín de Las Palmas (Canarias); Laboratorio del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (Cantabria); Centro Nacional de Gripe (CNM, Majadahonda, Madrid) (Madrid); Centro Nacional de Gripe de Valladolid (Castilla y León); Laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Castilla y León); Centro Nacional de Gripe (Hospital Clínico de Barcelona) (Cataluña); Instituto Valenciano de Microbiología (Comunidad Valenciana); Laboratorio del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres (Extremadura); Laboratorio de Microbiología de la Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona) (Navarra); Laboratorio de Microbiología. Hospital Donostia (País Vasco); Laboratorio del Hospital de la Rioja de Logroño (La Rioja); Laboratorio de Microbiología del Hospital de INGESA (Ceuta). Además, Galicia y Murcia, sin disponer de redes de médicos centinela, participan en la vigilancia virológica, con la información suministrada por los Laboratorios de Microbiología CH de Vigo y Ourense (Galicia) y el Laboratorio del Hospital Virgen de Arrixaca (Murcia), respectivamente.

Figura 1

## Tasa de incidencia semanal de gripe y detecciones virales. Temporada 2008-2009. Sistemas centinela. España



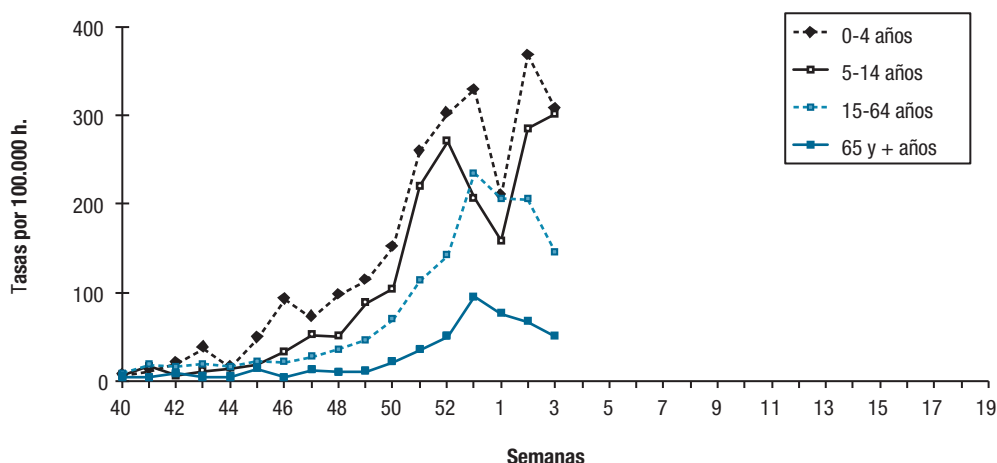
curva epidémica hasta la presente semana de vigilancia (semana 03/2009, del 18 al 24 de enero de 2009) fue muy similar a la observada en las dos últimas temporadas gripales<sup>1,2</sup>, con tasas máximas de incidencia de gripe a las cuatro semanas de superar el umbral basal. Asimismo, el valor de la incidencia máxima registrada en la temporada 2008-2009 fue similar al de la temporada 2007-2008 (202,76 casos por 100.000 habitantes), pero inferior al registrado en 2006-2007 (259,69 casos por 100.000 habitantes), temporada en la que también se registró un predominio del virus de la gripe AH3<sup>1,2</sup>. Una vez alcanzado el pico máximo de incidencia de gripe, y tras un descenso inicial en la semana 01/2009, se registró un discreto repunte en la actividad gripal en la semana 02/2009, para disminuir de nuevo en la semana 03/2009 iniciándose la fase de descenso de la onda epidémica. Esta fluctuación semanal en la actividad gripal también se registró en la temporada 2007-2008<sup>2</sup> y coincidió con las semanas de vigilancia en el periodo de Navidad (semanas 52/2008 – 01/2009), en las que se suele observar un patrón inusual de consultas de atención primaria<sup>2</sup>. En el SVGE se registró en las semanas de Navidad y Año Nuevo una reducción en la cobertura semanal de población global vigilada del 17% y 22%, respectivamente, con respecto a la media semanal global que se había observado fuera del periodo vacacional (semanas 40-51/2008). Esta disminución en la cobertura de pobla-

ción vigilada fue generalizada a todas las redes centinela, con excepción de Navarra.

Los grupos de edad más afectados hasta la semana 03/2009 fueron los menores de 15 años (Figura 2). Al igual que en la temporada 2007-2008, la incidencia notificada de gripe en estos grupos de edad disminuyó en la semana 01/2009<sup>2</sup>, sugiriendo una interrupción de la difusión del virus gripal entre los escolares como consecuencia del cierre de los colegios por las vacaciones navideñas. Una vez reanudadas las clases en la semana 02/2009, la incidencia de gripe volvió a incrementarse como consecuencia de la difusión intraescolar del virus de la gripe<sup>3</sup>. Las máximas tasas de incidencia en los menores de cuatro años se alcanzaron en la semana 02/2009 con 368,7 casos por 100.000 habitantes y una semana después en el grupo de 5-14 años, con 302,2 casos por 100.000 habitantes (Figura 2). El inicio de la onda epidémica en los mayores de 15 años se retrasó varias semanas con respecto a los menores de 15 años, con un pico máximo de la onda epidémica en la semana 53/2008. La incidencia máxima de gripe en el grupo de 15-64 años fue de 234,16 casos por 100.000 habitantes (similar a la registrada en las temporadas 2007-2008 y 2006-2007<sup>1,2</sup>) y de 95,54 casos por 100.000 habitantes en los mayores de 65 años (superior a la de las dos últimas temporadas). A partir de enero de 2009 la enfermedad en los

Figura 2

**Evolución de la incidencia de la gripe por grupos de edad. Sistemas centinela. España. Temporada 2008/2009**



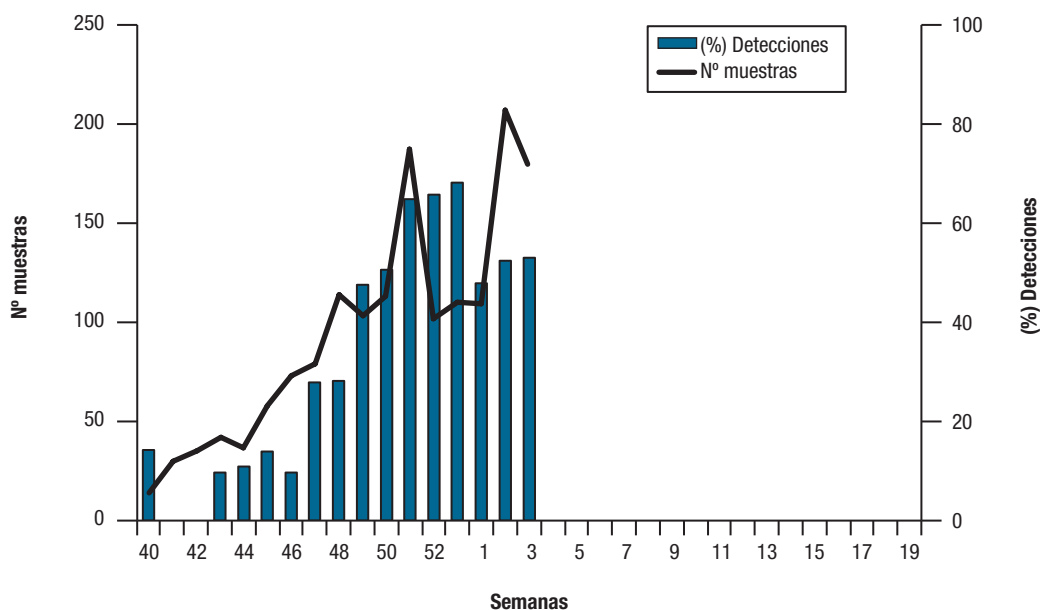
mayores de 15 años disminuyó progresivamente hasta la semana 03/2009<sup>4</sup>.

Desde el inicio de la temporada 2008-2009 (semanas 40/2008 – 03/2009) los laboratorios integrados en el SVGE notificaron un total de 1201 detecciones de virus de la gripe procedentes de fuentes centinela (59%) y no centinela (41%). Un 96% fueron virus de la gripe A, un 4% virus de la gripe B y sólo se notificó un virus de la gripe C procedente de una muestra no centinela enviada a los Laboratorios de Microbiología CH de Vigo y Ourense (Galicia) en la semana 03/2009. En las primeras semanas de vigilancia se señaló una circulación esporádica del virus de la gripe A y B sin un patrón específico de distribución geográfica, ni de tipo viral dominante.

A partir de la semana 47/2008 la circulación del virus de la gripe A (AH3 entre los subtipados) predominó en el territorio sujeto a vigilancia y se fue intensificando paulatinamente. Así, en la semana 51/2008, la tasa de detección viral se incrementó al 65%, frente a un 18% registrado en las semanas inmediatamente anteriores al inicio de la onda epidémica (semana 47-48/2008). Como ocurrió en la temporada 2007-2008<sup>2</sup>, en el periodo de Navidad (semanas 52/2008 – 01/2009) se observó una disminución en el número de muestras enviadas a los laboratorios del sistema (Figura 3), que pudiera estar reflejando el menor acceso a los servicios de atención primaria de la población vigilada. El 67% de las detecciones gripales totales notificadas en el

Figura 3

**Muestras centinela enviadas a laboratorio y tasa de detección de virus de la gripe (%). Sistemas Centinela. España. Temporada 2008/2009**



periodo epidémico (hasta la semana 03/2009) procedían de los laboratorios asociados a redes del norte del país: Asturias, Cataluña, Navarra y País Vasco. A pesar de la disminución generalizada de la actividad gripal en la semana de cierre de este boletín (semana 03/2009), la circulación del virus de la gripe se sigue manifestando en la mayoría del territorio sujeto a vigilancia. La contribución del virus de la gripe B se hizo más evidente a partir de la semana 51/2008 (del 14 al 20 de diciembre) con un aumento progresivo en el porcentaje de detecciones de virus B que aumentó del 1,3% en la semana 50/2008, al 4-5% en las semanas 02-03/2009. En el periodo transcurrido entre las semanas 40/2008 – 03/2009 se subtiparon 644 virus (54% del total) de los que 0,9% fueron AH1, 0,5% AH1N1, 62% AH3 y 37% AH3N2. Desde el inicio de la temporada, el mayor porcentaje de subtipado viral se ha registrado en las redes del norte del SVGE (Asturias, Navarra y País Vasco), con un 90-100%, seguido de la Comunidad Valenciana (91%) y Madrid (81%).

El SVGE ha difundido información puntual sobre la caracterización genética de los virus de la gripe circulantes en la temporada 2008-2009 (semanas 40/2008 – 03/2009) en el territorio sujeto a vigilancia. Hasta la semana 03/2009 se caracterizaron genéticamente 109 detecciones de virus de la gripe, 102 por el Centro Nacional de Gripe del Centro Nacional de Microbiología (CNM) (Majadahonda, Madrid) y 7 por el Laboratorio del Hospital N<sup>o</sup> Sr<sup>a</sup> de Covadonga de Oviedo (Hospital Central de Asturias). Ochenta y ocho de ellos correspondieron a virus AH3N2 (7 de Asturias, 17 de Baleares, 4 de Castilla La Mancha, 30 de Madrid, 7 de Murcia, 16 de Navarra, 3 del País Vasco y 2 de La Rioja), siete a AH1N1 (4 de Aragón, 2 de Baleares y 1 del País Vasco) y 14 a virus de la gripe B (1 de Baleares, 3 de Castilla La Mancha, 2 de Extremadura y 8 de Madrid) El análisis filogenético incluyó a las cepas AH1N1 y AH3N2 dentro de los grupos en los que se encuentran las cepas vacunales de

esta temporada: A/Brisbane/59/2007(H1N1) y A/Brisbane/10/2007(H3N2)<sup>5</sup>. La cepa de virus de la gripe B (B/Malaysia/2506/04, linaje Victoria) difirió del grupo de la cepa vacunal B de esta temporada (B/Florida/4/2006, linaje Yamagata) (Figura 4). Desde el inicio de la temporada 2008-2009 (semanas 40/2008 – 03/2009), el Centro Nacional de Gripe del Centro Nacional de Microbiología (Majadahonda, Madrid) notificó la presencia de la mutación H275Y (resistencia a oseltamivir) en los siete virus de la gripe AH1N1 analizados. Todos ellos pertenecían al grupo de la cepa vacunal A/Brisbane/59/2007(H1N1). Las características de los casos se resumen en la tabla 1. En la temporada 2007-2008 el CNM analizó un total de 80 secuencias de neuraminidasa de virus de la gripe AH1N1, de las que dos fueron resistentes al fármaco, lo que representó un 3% de cepas resistentes del total de cepas analizadas<sup>6</sup>.

El 13 de enero de 2009, el Centro Nacional de Gripe de Majadahonda informó de los análisis realizados en una detección de virus de la gripe AH1 procedente de un caso humano notificado por la Red Centinela de Aragón. El análisis filogenético de la secuencia del gen de H1 demostró que se trataba de una cepa cercana al virus H1 de origen porcino, indicando una posible transmisión humana de origen porcino. El caso se notificó al SVGE (<http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>) en la semana 46/2008 (del 9 al 15 de noviembre de 2008) y se trataba de una mujer de 46 años, sin antecedentes de vacunación antigripal esta temporada, que fue diagnosticada clínicamente de síndrome gripal, en el Centro de Salud de un municipio de Teruel perteneciente a la Red Centinela Sanitaria de Aragón. La paciente inició síntomas de cuadro gripal el día 08/11/2008 (semana 45/2008) y el médico de la Red Centinela que atendió a la paciente tomó un frotis faríngeo el día 12/11/2008. El 18 de noviembre el laboratorio del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza comunicó el crecimiento de un virus gripal tipo A, que fue remitido al

Figura 4

Cepas de virus de la gripe caracterizadas genéticamente (%). Temporada 2008-2009. España

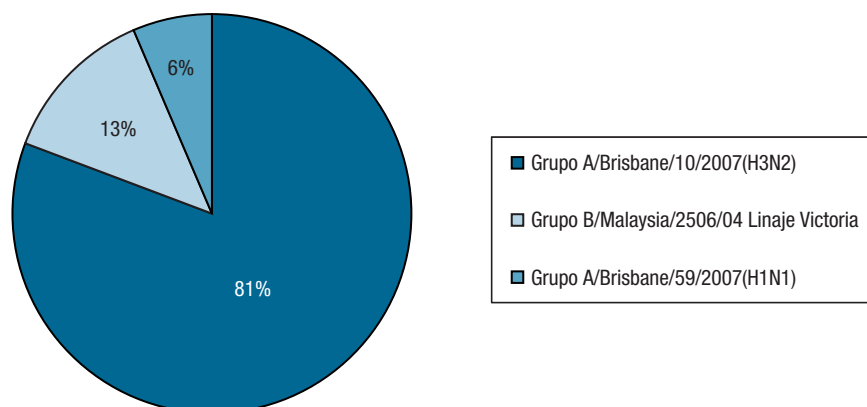


Tabla 1

**Características de las cepas de virus AH1N1 con la presencia de la mutación H275Y (resistencia a oseltamivir).  
Temporada 2008-2009. España**

RED	SEMANA/AÑO	MUESTRA	SEXO	EDAD	VACUNACIÓN	CEPA
Aragón	45/2008	Centinela	Hombre	42 años	No Vacunado	Grupo A/Brisbane/59/2007(H1N1)
Aragón	48/2008	No Centinela	Mujer	7 meses	No Consta	Grupo A/Brisbane/59/2007(H1N1)
Aragón	02/2009	Centinela	Hombre	52 años	Vacunado	Grupo A/Brisbane/59/2007(H1N1)
Aragón	02/2009	Centinela	Mujer	53 años	Vacunado	Grupo A/Brisbane/59/2007(H1N1)
Baleares	46/2008	No Centinela	Hombre	12 años	No Vacunado	Grupo A/Brisbane/59/2007(H1N1)
Baleares	47/2008	No Centinela	Hombre	1 mes	No Vacunado	Grupo A/Brisbane/59/2007(H1N1)
País Vasco	43/2008	Centinela	Hombre	16 años	No Vacunado	Grupo A/Brisbane/59/2007(H1N1)
País Vasco	02/2009	Centinela	Hombre	1 mes	No Consta	Grupo A/Brisbane/59/2007(H1N1)
País Vasco	03/2009	Centinela	Mujer	1 año	No Consta	Grupo A/Brisbane/59/2007(H1N1)

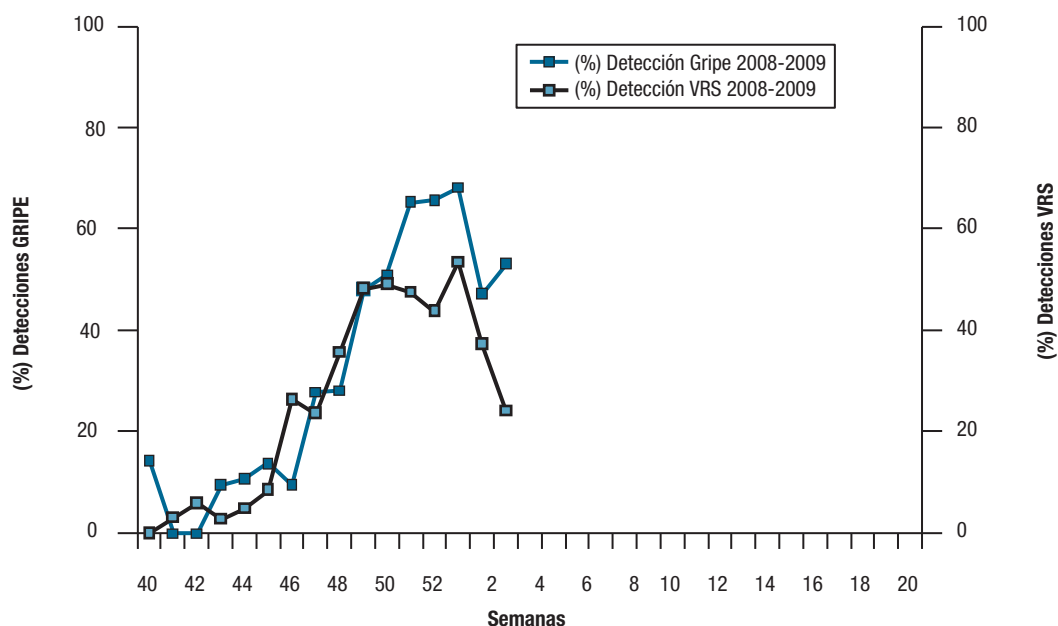
CNM (Majadahonda, Madrid) dada la dificultad para el subtipado de la cepa. La evolución de la enferma fue favorable y no precisó tratamiento específico ni hospitalización. La mujer afectada trabajaba habitualmente en la explotación familiar de aves y cerdos cuya titularidad corresponde a su marido y a otro familiar. Ningún otro miembro de la familia (6 convivientes) ni otros trabajadores de la explotación presentaron síntomas gripales, antes o después de la identificación de este caso. No se detectó ningún animal enfermo en las distintas granjas y tampoco

entraron animales nuevos a dichas explotaciones en los días previos a la fecha de inicio de síntomas del caso humano.

La temporada 2008-2009 es la tercera en la que se recoge y analiza la información no centinela sobre el Virus Respiratorio Sincitial (VRS) con el objetivo de complementar la vigilancia de la gripe en el SVGE. En la presente temporada 11 laboratorios del sistema enviaron información semanal referente al VRS. La circulación del VRS se empezó a detectar en

Figura 5

**Tasa de detección de virus de la gripe y VRS (%). España. Temporada 2008/2009.**



**Fuentes:** Los datos de gripe provienen de las redes centinela del SVGE.

Los datos de VRS corresponden a muestras no centinela procedentes de Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Cataluña, Madrid, Navarra, Ceuta, del Laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Castilla y León), de los Laboratorios de Microbiología CH de Vigo y Ourense (Galicia) y del Laboratorio del Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia).

nuestro territorio a partir de la semana 45/2008 (del 2 al 8 de noviembre). En la semana 51/2008 se alcanzó el pico máximo de detecciones de VRS (136); dos semanas después se alcanzaría la tasa máxima de detección viral (53,51%) anticipándose 2-3 semanas a la de la gripe (semana 53/2008, del 28 de diciembre al 3 de enero) (Figura 5). El pico máximo de detecciones de VRS en Europa se alcanzó entre las semanas 48-50/2008 anticipándose en 6 semanas a la de la gripe que se registró en la semana 03/2009 (del 18 al 24 de enero)<sup>7</sup>.

La circulación de virus de la gripe se evidenció en Europa desde las primeras semanas de la temporada 2008-2009, con la notificación de casos esporádicos confirmados por laboratorio en países situados en el oeste de Europa (Reino Unido, Noruega y Suecia). A partir de la segunda semana de noviembre (semana 46/2008) comenzó a observarse una difusión esporádica generalizada de la enfermedad. En la primera semana de diciembre (semana 49/2008) se registró por primera vez en la temporada tasas de incidencia de gripe por encima del umbral basal en Portugal, Irlanda y Reino Unido (Inglaterra e Irlanda del Norte). En estos cuatro países europeos se alcanzó el pico máximo de la onda epidémica estacional entre las semanas 52-53/2008<sup>8</sup>. A partir de la semana 49/2008 la actividad gripal se intensificó en Europa central y occidental con un patrón general de difusión de la enfermedad oeste-este<sup>9</sup>. Los primeros países que registraron en sus territorios un nivel alto de intensidad de la actividad gripal fueron Portugal (51/2008), Irlanda (53/2008) y Suiza (01/2009). En la semana 02/2009 (del 11 al 17 de enero) la mayoría de los países señalaban un nivel medio o alto de intensidad gripal y seis de los siete países (Eslovaquia, Estonia, Hungría, Letonia, Lituania y Serbia) en los que no se había iniciado todavía la onda epidémica estacional eran países al este y nordeste de Europa (8). En general, desde el comienzo de la temporada (semanas 40/2008 – 03/2009) el grupo de edad más afectado ha sido el de 0-4 años aunque en Irlanda, Noruega y Reino Unido han registrado las mayores tasas de enfermedad en el grupo de 15-64 años<sup>9</sup>.

En el continente europeo se ha observado hasta el momento (semanas 40/2008 – 03/2009) un predominio en la circulación del virus de la gripe A (97%) (AH3N2 entre los subtipados) con una circulación minoritaria del virus de la gripe B<sup>10</sup>. A partir de la semana 50/2008 (del 7 al 13 de diciembre) se registró un aumento en la tasa de detección viral, que corroboró que la circulación del virus de la gripe AH3 fue predominante en la primera etapa de la temporada 2008-2009<sup>11</sup>. Posteriormente se observó un aumento progresivo del porcentaje de aislamientos de virus de la gripe B. Desde el comienzo de la temporada 2008-2009 se caracterizaron antigéni-

ca y/o genéticamente en Europa un total de 1040 virus de la gripe: 90,7% A/Brisbane/10/2007(H3N2), 5,6% A/Brisbane/59/2007(H1N1), 1,2% B/Florida/4/2006 (linaje B/Yamagata) y 2,5% B/Malaysia/2506/2004 (linaje B/Victoria)<sup>11</sup>. Estos datos indicaron una buena concordancia entre los virus circulantes hasta el momento y los tres componentes incluidos en la actual vacuna antigripal para el Hemisferio Norte propuesta por la OMS (AH1N1, AH3N2 y B/Yamagata); la única excepción fueron los virus de la gripe B caracterizados como B/Malaysia/2506/2004 (linaje B/Victoria)<sup>5</sup>.

Los datos europeos sobre resistencias antivirales actualizados a 21 de enero de 2009 (semana 03/2009), indicaron que el 98% de los virus AH1N1 analizados fueron resistentes a oseltamivir pero todos fueron sensibles a zanamivir y amantidina/rimantidina<sup>12</sup>. Los virus AH3N2 analizados fueron sensibles a oseltamivir y zanamivir pero el 99% fueron resistentes a amantidina/rimantidina. Los diez virus de la gripe B analizados fueron sensibles a oseltamivir y zanamivir. Los datos procedían de ocho países, entre ellos España<sup>13</sup>. En la temporada 2007-2008 un 24% de los virus AH1N1 analizados en Europa fueron resistentes a oseltamivir<sup>13</sup>. Noruega fue el país que presentó una mayor prevalencia (67%) de virus AH1N1 resistentes. El uso de este fármaco en los pacientes infectados con virus resistentes no es habitual en estos países europeos y no se encontró una relación directa entre la exposición a oseltamivir del paciente y la presencia de una infección con un virus resistente<sup>14</sup>. La mayoría de los individuos infectados con una cepa resistente fueron adultos y la enfermedad que desarrollaron no fue más grave que la ocasionada por un virus de la gripe estacional "normal"<sup>15,16</sup>. Hasta el momento, varios países europeos (Francia, Italia, Noruega y Holanda) han publicado en la página de la OMS informes preliminares sobre la resistencia a oseltamivir de los virus de la gripe circulantes en la temporada 2007-2008<sup>17</sup>.

La actividad gripal en los EEUU fue baja en el periodo comprendido entre el 28 de septiembre al 29 de noviembre del 2008 (semanas 40-49/2008) (18). A partir de la semana 49/2008 se registró un aumento progresivo en la incidencia de la enfermedad así como en el número de detecciones de virus de la gripe. Desde el comienzo de la temporada 2008-2009 la circulación del tipo viral A fue la predominante (84%) con una circulación minoritaria de virus de la gripe B (16%). Entre los virus subtipados predominó el virus de la gripe AH1 (88%)<sup>18</sup>. Todos los virus caracterizados como AH1N1 y AH3N2 fueron similares a la cepa incluida en la vacuna para la presente temporada A/Brisbane/59/2007(H1N1) y A/Brisbane/10/2007(H3N2) respectivamente<sup>5</sup>. Sin embargo los virus de la gripe B que circularon hasta el momento

perteneían a dos cepas diferentes: el 29% a la cepa vacunal B/Florida/4/2006 (linaje Yamagata) y el resto al linaje B/Victoria. El 94,7% de los virus AH1N1 analizados fueron resistentes a oseltamivir pero sensibles a zanamivir y amantidina/rimantidina y todos los virus AH3N2 analizados fueron sensibles a oseltamivir/zanamivir pero resistentes a amantidina/rimantidina; todos los virus de la gripe B analizados fueron sensibles a oseltamivir y zanamivir<sup>19</sup>.

## Referencias

1. Silvia Jiménez-Jorge, Amparo Larrauri, Salvador De Mateo Ontañón, en representación del Grupo de Vigilancia de la Gripe en España. Vigilancia de la gripe en España. Sistema centinela. Temporada 2006-2007. Bol Epidemiol Semanal 2007;15(7):73-79. Disponible en: <http://www.isciii.es/jsp/centros/epidemiologia/listaBoletinesHistorico.jsp?year=2007>.
2. Silvia Jiménez-Jorge, Amparo Larrauri, Salvador De Mateo Ontañón, en representación del Grupo de Vigilancia de la Gripe en España. Vigilancia de la gripe en España. Resumen de la temporada 2007-2008. Bol Epidemiol Semanal 2008;16(11):121-128. Disponible en: <http://www.isciii.es/jsp/centros/epidemiologia/listaBoletinesHistorico.jsp?year=2008>.
3. Cauchemez S, Valleron AJ, Boëlle PY, Flahault A, Ferguson NM Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. Nature. 2008;452: 750-754. <http://www.nature.com/nature/journal/v452/n7188/full/nature06732.html>.
4. Vigilancia de la gripe en España Semana 03/2009 (del 18 al 24 de enero de 2009). Boletín semanal del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE). Semana 03/2009 (18 de enero al 24 de enero de 2009). 2009. N° 17. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>.
5. Recommended composition of influenza virus vaccine for use in the 2008-2009 influenza season. Weekly epidemiological record 2008;82(9):69-76. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2008/wer8309/en/index.html>.
6. WHO: Influenza A(H1N1) virus resistance to oseltamivir. Table: Influenza A(H1N1) virus resistance to oseltamivir - Last quarter 2007 to 2 June 2008 (Update 13 June 2008) <http://www.who.int/csr/disease/influenza/ResistanceTable200806013.pdf>.
7. European Influenza Surveillance Scheme (EISS). Graphs for Europe, season 2008/2009. <http://www.eiss.org/cgi-files/figures2002.cgi?year=2009&week=5&region=Europe&type=v>.
8. Overall low levels of influenza activity in Europe, despite slowly increasing activity in some countries. EISS - Weekly Electronic Bulletin - 05 December 2008, Issue N° 282. Disponible en: [http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin\\_v2.cgi](http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi).
9. Medium to high influenza activity in most European countries. EISS - Weekly Electronic Bulletin - 23 January 2009, Issue N° 289. Disponible en: [http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin\\_v2.cgi](http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi).
10. Influenza activity increasing across Europe but activity is now decreasing in some countries. EISS - Weekly Electronic Bulletin - 30 January 2009, Issue N° 290. Disponible en: [http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin\\_v2.cgi](http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi).
11. Influenza season started in three European countries while more countries report increasing activity. EISS - Weekly Electronic Bulletin - 19 December 2008, Issue N° 284. Disponible en: [http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin\\_v2.cgi](http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi).
12. Antiviral resistance detected in influenza viruses from European countries during the season 2008/2009, by virus subtype and drug class (Updated 21/01/2009) [http://ecdc.europa.eu/en/Health\\_topics/influenza/Archive\\_season/Archive\\_season\\_092101.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/Health_topics/influenza/Archive_season/Archive_season_092101.aspx).
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Antivirals and Antiviral Resistance Influenza 2007-2008 (Updated 06/08/2008) [http://ecdc.europa.eu/en/Health\\_topics/influenza/antivirals\\_table.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/Health_topics/influenza/antivirals_table.aspx).
14. Kramarz P, Monnet D, Nicoll A, Yilmaz C, Ciancio B. Use of oseltamivir in 12 European countries between 2002 and 2007. Lack of association with the appearance of oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) viruses. Euro Surveill. 2009;14(5):pii=19112. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19112>.
15. Nicoll A, Ciancio B, Kramarz P, en representación del "Influenza Project Team Eurosurveillance". Observed oseltamivir resistance in seasonal influenza viruses in Europe interpretation and potential implications. Eurosurveillance, 2008; 13(5). <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=8025>.
16. Lackenby A, Hungnes O, Dudman SG, Meijer A, Paget WJ, Hay AJ, Zambon MC Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A(H1N1) viruses in Europe. Eurosurveillance, 2008; 13 (5). <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=8026>.
17. WHO: Preliminary summary reports from countries, areas or territories. [http://www.who.int/csr/disease/influenza/summary\\_country/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/influenza/summary_country/en/index.html).
18. Update: Influenza Activity --- United States, September 28--November 29, 2008. MMWR December 12, 2008; 57(49): 1329-1332. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5749a3.htm>.
19. CDC - Influenza (Flu) Weekly Report Influenza Summary Update Week 03/2009, 2008-2009 Season: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/>.

Este Boletín ha sido elaborado por Silvia Jiménez-Jorge, Salvador de Mateo Ontañón y Amparo Larrauri Cámara y es el resultado del trabajo diario de todos los integrantes del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España: médicos centinela, virólogos de los laboratorios de apoyo, epidemiólogos de las redes centinela, responsables epidemiológicos y virólogos de cada red y coordinadores epidemiológicos y virológicos del Sistema.