

BOLETÍN *epidemiológico* SEMANAL

Semanas 32-33

Del 04/08 al 17/08 de 2014 ISSN: 2173-9277
2014 Vol. 22 nº 12 / 146-166 ESPAÑA



SUMARIO

Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2013-2014 (desde la semana 40/2013 hasta la semana 20/2014) 146

VIGILANCIA DE LA GRIPE EN ESPAÑA. TEMPORADA 2013-2014 (DESDE LA SEMANA 40/2013 HASTA LA SEMANA 20/2014)

Concha Delgado-Sanz (1), Silvia Jiménez-Jorge (1), Francisco Pozo (2), Diana Gómez-Barroso (1), Inmaculada León-Gómez (3), 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) Centro Nacional de Referencia de Gripe (Centro Nacional de Gripe de la OMS del Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III).
- (3) 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 2013-2014 fue moderada y se asoció a una circulación mayoritaria de virus de la gripe A(H1N1)pdm09 con una importante contribución de virus A(H3N2) mantenida durante toda la onda epidémica. La actividad gripal tuvo una presentación normal en el tiempo, con un pico de máxima actividad gripal a finales de enero de 2014. Los menores de 15 años fueron el grupo de edad más afectado, con mayores tasas de incidencia acumulada de gripe en el grupo de 0-4 años. Se notificaron 15 brotes confirmados de gripe en siete CCAA, en su mayoría ubicados en residencias geriátricas y en los que se confirmó como causante los virus tipo A(H1N1)pdm09 y A(H3N2).

Según el análisis filogenético, de los virus gripales, la mayoría de los virus A(H1N1)pdm09 y A(H3N2) que circularon en España durante la temporada fueron concordantes con las cepas incluidas en la vacuna de la temporada 2013-2014 en el hemisferio norte. Sin embargo, los virus B del linaje Victoria no habrían estado cubiertos por la vacuna de esta temporada, que incluía el linaje Yamagata.

Durante las semanas 2-7/2014 se observó un exceso moderado de mortalidad por todas las causas en el grupo de 15-64 años, coincidiendo con el periodo de máxima actividad de la gripe.

Se notificaron 2.475 casos graves hospitalizados confirmados de gripe, 301 de ellos fallecieron. El mayor porcentaje de casos graves de gripe se registró en los mayores de 64 años y en el grupo de 45-64 años. El 83% presentó algún factor de riesgo de complicaciones de gripe, el 35% fueron ingresados en UCI y el 33% había recibido la vacuna antigripal en la temporada.

Introducción

Al inicio de la temporada 2013-2014, cuarta 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

2013 circuló de forma predominante el virus de la gripe A(H1N1pdm)09, con un aumento de la contribución de virus A(H3N2) y B en el tramo final de la onda epidémica en Argentina, Chile y África del sur. Sin embargo, en Australia y Nueva Zelanda circularon los tres tipos/subtipos virales durante toda la temporada¹. Ante el inicio de una nueva temporada de gripe 2013-2014 en el hemisferio norte, y siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se mantuvo la vigilancia nacional e internacional de la gripe, con el objetivo caracterizar de forma oportuna la circulación de los virus gripales y su difusión e impacto entre la población².

En este documento se describe la evolución de la actividad gripal en España durante la temporada 2013-2014.

Sistema de Vigilancia de la Gripe en España

El Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE) se sirve de la ayuda de diversos sistemas y fuentes de información, que permiten ofrecer una visión amplia del comportamiento de la enfermedad y de los virus gripales circulantes, tanto en el conjunto del Estado español como en cada una de las Comunidades Autónomas (CCAA).

Por una parte, el Sistema centinela de vigilancia de gripe en España (ScVGE) está integrado por 17 redes de vigilancia centinela de gripe (una por CCAA, excepto Galicia y Murcia), 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. Por otra parte, en la vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG) participan los hospitales designados por cada CCAA para esta vigilancia.

Asimismo se recoge información sobre los brotes de gripe declarados en la temporada gripal, sobre la evolución de la actividad del virus respiratorio sincitial (VRS) y sobre la mortalidad general y relacionada con gripe. La coordinación del SVGE se lleva a cabo en el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y el Centro Nacional de Microbiología (CNM).

Además el SVGE está integrado en la Red de Vigilancia Europea de Gripe (European Influenza Surveillance Network –EISN–), de cuya coordinación es responsable el Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades (ECDC).

El funcionamiento del SVGE ha quedado reflejado en la Guía de Procedimientos para la vigilancia de la gripe en España³, aprobada en la Comisión de Salud Pública del 23 de abril de 2014. Esta guía es un desarrollo del Protocolo de vigilancia de gripe (Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 23 de julio de 2013).

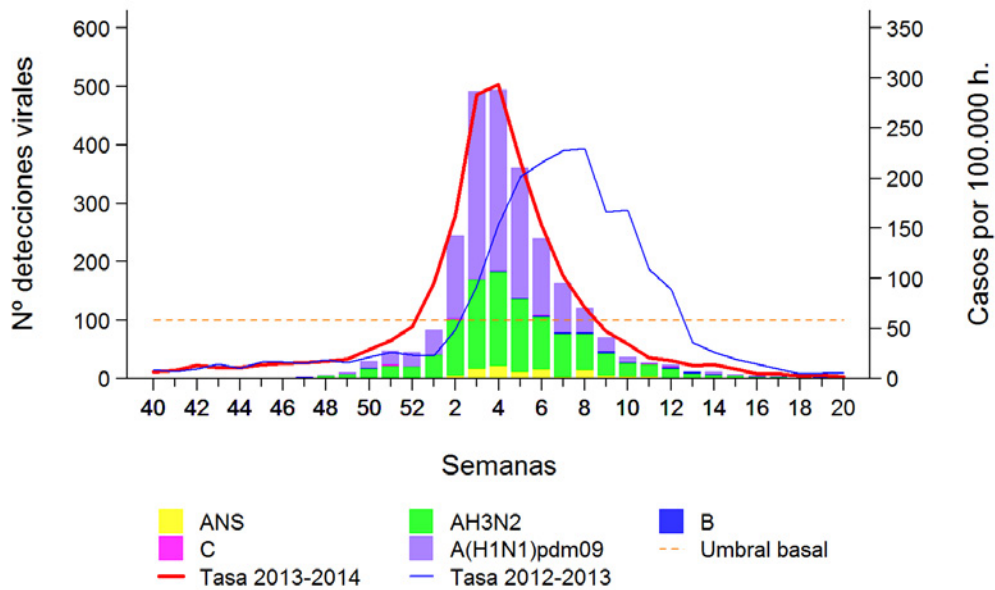
En la temporada 2013-2014 el ScVGE contó con 648 médicos de atención primaria, 225 pediatras y 20 laboratorios de apoyo que vigilaron una población de 1.137.848 habitantes. Esta población supuso una cobertura global del 2,44% respecto a la población de las 17 CCAA donde están integradas las redes centinela. 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.

Actividad gripal en España en la temporada 2013-2014

Redes centinela

El nivel de intensidad de la actividad gripal registrado en España, desde la semana 40/2013 hasta la semana 20/2014 (del 12 al 18 de mayo) fue moderado y asociado a una circulación mayoritaria de virus de la gripe A(H1N1)pdm09, con una importante contribución de virus A(H3N2) (Figura 1).

Figura 1. Tasa de incidencia semanal de gripe y número de detecciones virales. Temporada 2013-2014. Sistemas centinela. España

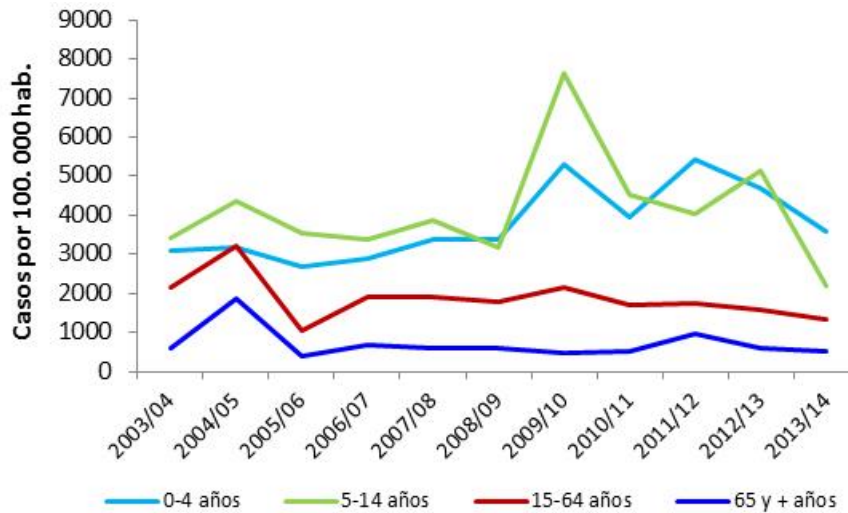


Fuente: CNE. Sistema centinela de Vigilancia de Gripe en España

A nivel global la tasa de incidencia semanal de gripe notificada comenzó su ascenso en la semana 50/2013, superando en la semana 1/2014 el umbral basal establecido para esta temporada (47,44 casos por 100.000 habitantes), estimado mediante el modelo de epidemias móviles MEM⁴. El pico máximo de incidencia de gripe se alcanzó en la semana 4/2014 (del 20 al 26 de enero) con 294,19 casos por 100.000 habitantes. Las tasas de incidencia de gripe tomaron de nuevo valores pre-epidémicos, por debajo del umbral basal, a partir de la semana 9/2014. El periodo epidémico tuvo una duración de ocho semanas y se situó en el rango de semanas de temporadas de gripe previas (rango: 7-13)⁵.

Durante la temporada 2013-2014 los grupos de edad más afectados fueron los menores de 15 años, con una tasa máxima de incidencia semanal de gripe de 827,00 y 453,37 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 fue 1.450,14 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 1.425,01-1.475,26), la más baja de las últimas once temporadas si exceptuamos la de la temporada 2005-2006 (1.372,92; IC95%: 1344,83-1401,02)⁵. Por grupo de edad, las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe se observaron en el grupo de 0-4 años (5.154,33 casos/100.000 habitantes) seguido del grupo de 5-14 años (2.198,69 casos/100.000 habitantes) (Figura 2). En los grupos de 15-64 años y mayores de 64 años, las tasas de incidencia acumulada de gripe fueron de 1.350,59 y 532,94 casos/100.000 habitantes, respectivamente.

Figura 2. Tasas de incidencia acumulada de gripe por grupos de edad y temporada. Temporadas 2003-2004/2013-2014. Sistemas centinela. España



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

Las redes de Baleares y País Vasco fueron las primeras en notificar tasas de incidencia de gripe por encima del umbral basal (semana 51/2013), seguida de las redes de Aragón, Asturias, Castilla La Mancha, Madrid y Navarra (semana 52/2013). La onda epidémica alcanzó el pico máximo de actividad entre las semanas 3/2014 (Aragón, Castilla y León, Extremadura, Navarra y La Rioja) y 9/2014 (Melilla). Entre las semanas 7/2014 y 10/2014 todas las redes centinela retornaban a valores pre-epidémicos de incidencia de gripe.

En el pico de la onda epidémica nueve redes centinela señalaron un nivel alto de intensidad gripal y ocho redes un nivel medio. En cuanto a la difusión de la enfermedad, en la semana de máxima actividad gripal se registró un nivel de difusión epidémico en toda la península, Melilla y territorio insular, y local en Ceuta.

En esta última temporada, el virus de la gripe A(H1N1)pdm09 fue el virus predominante en 12 redes centinela, y en Galicia y Murcia, mientras que en Cataluña, Navarra, La Rioja, Ceuta y Melilla se observó una circulación dominante de virus A(H3N2). 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, con una circulación mixta de virus A(H1N1)pdm09 y A(H3N2).

Difusión geográfica de la incidencia de gripe

Durante la temporada 2013-2014 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 ScVGE, mediante un modelo mixto de regresión de Poisson Bayesiano⁷.

La evolución de la difusión geográfica de la gripe en España durante la temporada 2013-2014 se puede consultar en la web del SVGE. En la semana 52/2013 se observó una intensificación de la actividad gripal, especialmente en zonas del norte y noroeste, así como del centro peninsular. A partir de la semana 3/2014 las zonas con mayor actividad gripal se localizaron en Aragón, Cataluña algunas áreas del norte peninsular (Asturias, Cantabria, País Vasco, Navarra, la Rioja), así como en Castilla y León, Castilla La Mancha, norte de Andalucía y en territorio insular. En la semana 5/2014 se inició un descenso en la actividad gripal, especialmente en el centro, suroeste y sureste peninsular, que se fue generalizando al resto del territorio conforme avanzó la temporada (semana 9/2014).

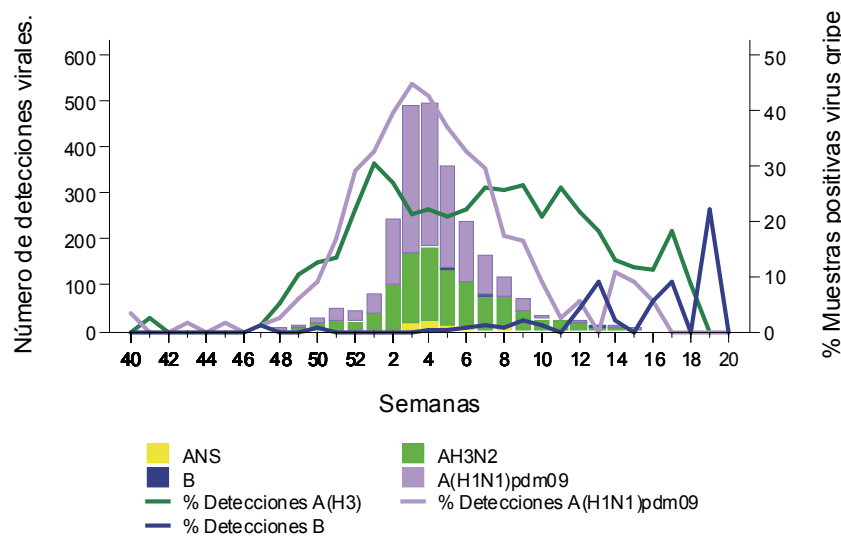
Información virológica

Desde el inicio de la temporada 2013-2014 se observó una circulación mixta de virus A(H1N1)pdm09 y A(H3N2) (Figura 1). Se notificaron al SVGE un total de 6.800 detecciones de virus de la gripe de las que el 37% procedían de fuentes centinela y el 63% de fuentes no centinela. De las 2.545 detecciones centinela, 2.511 (98,6%) fueron virus de la gripe A, 27 (1,1%) virus tipo B y 7 (0,3%) virus tipo C. De los 2.413 (96%) virus de la gripe A subtipados, 1.422 (59%) fueron virus A(H1N1)pdm09 y 991 (41%) virus A(H3N2).

Además se notificaron 4.255 detecciones procedentes de fuentes no centinela (99,3% A, 0,6% de B y 0,1% de C), 71% fueron A(H1N1)pdm09 y 29% A(H3N2), entre los subtipados (68%). Del total de detecciones virales el 98,9% fueron virus de la gripe A [66% A(H1N1)pdm09 y 34% A(H3N2), entre los subtipados (79%)] , 0,9% virus de la gripe B y 0,2% virus de la gripe C.

Durante esta temporada el porcentaje de muestras positivas a virus gripales experimentó un aumento continuado desde la semana 49/2013 (16%) hasta la semana 3/2014 en la que se alcanzó la máxima tasa de detección viral (68%). A partir de este momento se observó un descenso continuado en el porcentaje de muestras positivas, que se ha mantenido superior al 50% desde la semana 52/2013 hasta la 7/2014 (23 de diciembre al 16 de febrero). Mientras que el virus A(H1N1)pdm09 se identificó de forma mayoritaria a partir de la semana 51/2013 y durante el desarrollo de toda la onda epidémica, la circulación del virus A(H3N2), aunque con menor intensidad que la de A(H1N1)pdm09, se mantuvo estable durante toda la temporada (Figura 3). Sólo se detectó virus B de forma esporádica y prácticamente al final de la temporada (Figura 3). Por grupo de edad, las mayores tasas de detección viral se observaron en el grupo de 45-64 años (55%), seguida del grupo de 15-44 años (53%).

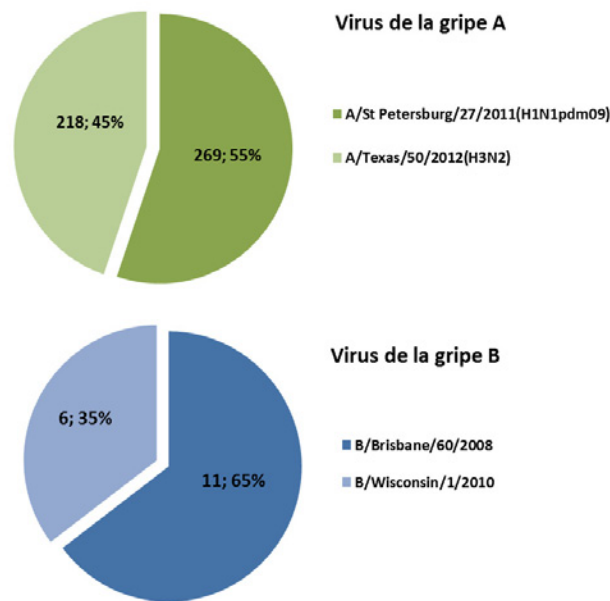
Figura 3. Detecciones virales y porcentaje de muestras positivas por tipo/subtipo de virus de la gripe. Temporada 2013-2014. España



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

A lo largo de toda la temporada, el Centro de Gripe de la OMS del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III) caracterizó genéticamente 504 virus de la gripe. El análisis filogenético mostró que de los 487 virus de la gripe A, 269 fueron virus A(H1N1)pdm09, todos ellos semejantes a A/StPetersburg/27/2011, y 218 fueron virus A(H3N2), todos ellos semejantes a A/Texas/50/2012. Todos los virus de la gripe A caracterizados fueron del mismo grupo genético que los incluidos en la vacuna de esta temporada⁸. Asimismo, se caracterizaron genéticamente 17 virus B, 6 pertenecientes al linaje Victoria, y 11 al linaje Yamagata (grupo genético B/Wisconsin/1/2010). La vacuna de esta temporada, que incluye el linaje Yamagata, no cubriría los virus del linaje Victoria (Figura 4).

Figura 4. Caracterizaciones genéticas de detecciones de virus de la gripe. Temporada 2013-2014. España



Fuente: Sistema de Vigilancia de la Gripe en España

El análisis de la susceptibilidad a antivirales inhibidores de la neuraminidasa del CNM reveló que en los 93 virus estudiados [57 A(H1N1)pdm09, 27 A(H3N2), 5 B (Victoria) y 4 B (Yamagata)] no se ha identificado resistencia a oseltamivir o zanamivir. Por otra parte el Centro de Gripe de la OMS del Hospital Clínico de Barcelona detectó el único virus de la temporada con la mutación H275Y en el gen de la hemaglutinina (H1N1pdm09), asociada a resistencia a oseltamivir. Se ha detectado en una muestra centinela que fue tomada en diciembre de 2013 en un paciente perteneciente al grupo de edad de 5-14 años que no había sido ingresado ni se le había administrado tratamiento con antivirales previamente.

Brotos

Desde el inicio de la temporada 2013-2014 se registraron 15 brotes de gripe en siete CCAA (Andalucía, Aragón, Baleares, Castilla y León, Cataluña, Navarra y País Vasco). Diez se produjeron en residencias geriátricas, uno en un colegio, dos en instituciones sanitarias y dos en otras instituciones de cuidados de larga estancia. Se identificaron entre las semanas 46/2013 y 6/2014, la mayoría durante el periodo epidémico de gripe estacional (semanas 1-8/2014). La totalidad de los brotes fueron confirmados de infección por virus de la gripe A, ocho por virus A(H3) y siete por virus de la gripe A(H1N1)pdm09.

De los 301 casos notificados, 94 (31%) fueron hospitalizados y 12 (4%) fallecieron. La cobertura de vacunación antigripal varió según el tipo de institución, desde un 87% (47% - 95%) en residencias geriátricas a un 100% en otras instituciones de larga estancia. La tasa global de ataque fue del 16% (301/1848), siendo menor la tasa de ataque entre los casos vacunados (3%) que entre los no vacunados (36%).

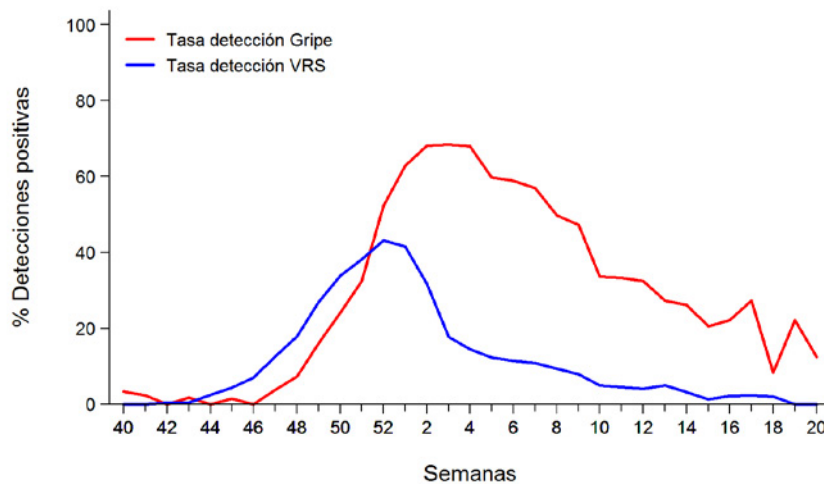
Vigilancia no centinela del Virus Respiratorio Sincitial (VRS) en España

Esta última temporada ha sido la octava 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.

Desde el inicio de la temporada 2013-2014 se notificaron 2.557 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.

A lo largo de la temporada se observó un aumento en la tasa de detección de VRS desde la semana 44/2013 hasta la semana 52/2013 en la que se alcanzó una tasa máxima de detección viral del 43% (Figura 5). Desde entonces la circulación del VRS disminuyó, mientras se mantenía el aumento en la intensidad de circulación de los virus gripales, alcanzándose el máximo porcentaje de muestras positivas a virus gripales en la semana 3/2014, tres semanas después de que se registrara la máxima intensidad de circulación de VRS.

Figura 5. Tasa de detección de virus de la gripe y VRS (%). Temporada 2013-2014. España



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

Vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG)

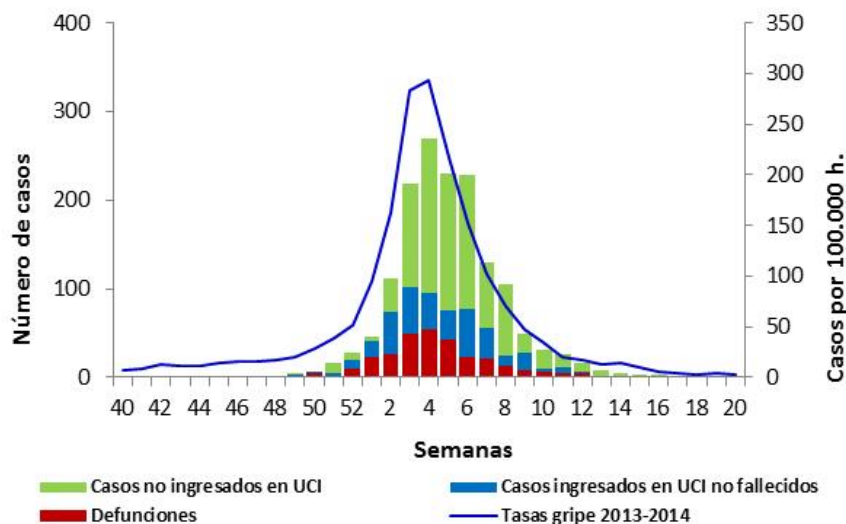
En la vigilancia de CGHCG participan aquellos hospitales designados por las CCAA en cada temporada estacional de gripe. Su objetivo es conocer oportunamente las características clínicas, epidemiológicas y virológicas de los CGHCG producidos por los virus de la gripe circulantes y caracterizar los grupos de riesgo para la presentación de las formas graves de la enfermedad. También, caracterizar la gravedad de la epidemia y comparar, en lo posible, con epidemias de gripe previas, ofreciendo una información adecuada para el control de la enfermedad a las autoridades sanitarias. Este sistema proporciona información exclusivamente de los CGHCG que cumplen la definición de gravedad consensuada en el protocolo de vigilancia de CGHCG³.

Durante la temporada 2013-2014 participaron en la vigilancia de CGHCG 90 hospitales [de 1 a 16 por cada comunidad autónoma (CA)], con una población vigilada de 20.978.243 habitantes (45% de la población española).

Las tasas acumuladas de hospitalización ajustadas por edad se calcularon utilizando como denominador las poblaciones de referencia de los hospitales participantes, mediante el método de estandarización directo, y como población estándar la población española de 2010, según las proyecciones del Censo de Población y Vivienda del 2001 del Instituto Nacional de Estadística. Para estimar las tasas específicas de hospitalización acumuladas por grupo de edad, en aquellas CCAA en las que la población de referencia vigilada no era la global de la CA, se aplicó la distribución por grupo de edad de las poblaciones de cada CA en el primer año calendario de cada una de las temporadas de gripe analizadas (2010, 2011, 2012 y 2013, respectivamente), a la suma de poblaciones de referencia de los hospitales participantes en la vigilancia de CGHCG de cada una de las CCAA.

Desde la semana 40/2013 hasta la semana 20/2014 (del 12 al 18 de mayo) se notificaron 2.475 CGHCG en 17 CCAA. Del total de casos, 641 casos (25,9%) fueron admitidos en UCI y no fallecieron y 301 casos (12,2%) fallecieron (Figura 6). En la semana 45/2013 se notificó el primer CGHCG y el último en la semana 19/2014.

Figura 6. Evolución de los casos graves hospitalizados confirmados de gripe según nivel de gravedad y tasa de incidencia semanal de gripe. Temporada 2013-2014. España



Fuente: CNE.SVGE. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

De los 2.475 pacientes hospitalizados, 53% fueron hombres y 47% mujeres. De las 251 mujeres en edad fértil (15-49 años), 50 (20%) estaban embarazadas (el 61% en el tercer trimestre de gestación y el 32% en el segundo). La mediana de edad de los CGHCG fue de 58 años (rango intercuartílico: 41-73). La mayor proporción de casos graves hospitalizados de gripe se observó en los mayores de 64 años (38%), seguido del grupo de 45-64 años (32%) y de 15-44 años (19%).

En el 99,27% de los pacientes se identificó el virus de la gripe A, en el 0,69% el virus B y en el 0,04% el virus C. De las detecciones A subtipadas, el 76% fueron virus A(H1N1)pdm09 y el 24% virus A(H3N2). Las detecciones por virus A(H1N1)pdm09 se concentraron en mayor proporción en los grupos de 15-64 años (61%), mientras que las detecciones por virus tipo A(H3N2) lo hicieron en los mayores de 64 años (62%).

Presentaron algún factor de riesgo de complicaciones de gripe 1.437 casos (83%), siendo los más frecuentes la enfermedad pulmonar crónica (27%) y la enfermedad cardiovascular crónica (25%), así como la diabetes mellitus (22%) e inmunodeficiencia (18%). Como complicaciones más frecuentes, el 72% de los casos presentaron neumonía y el 27% síndrome de distrés respiratorio agudo. Del total de casos hospitalizados, 846 (35%) ingresaron en UCI, una proporción semejante al registrado en la temporada 2011-2012⁶ (37%) y menor que en las temporadas 2010-2011⁹ (41%) y 2012-2013¹⁰ (43%).

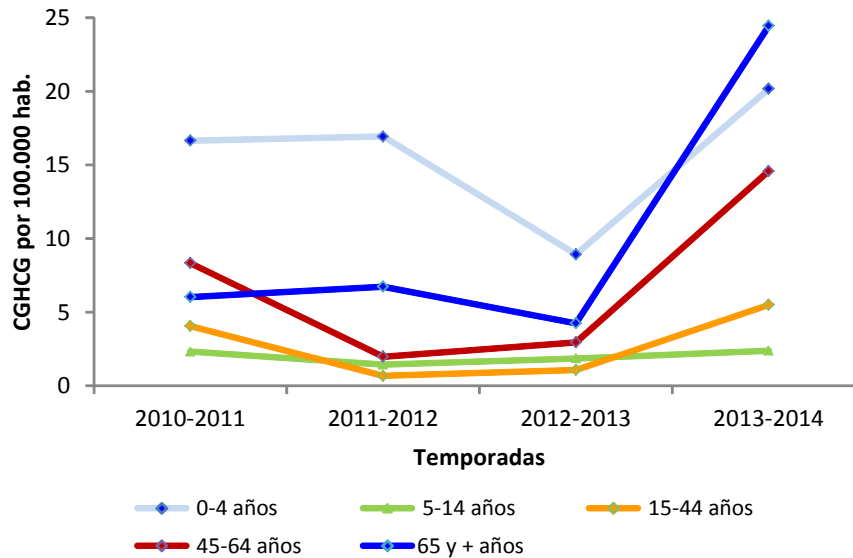
Entre los casos que pertenecían a los grupos elegibles para vacunación y se disponía de información, 645 (33%; IC 95%: 30-45) habían recibido la vacuna antigripal de esta temporada. Este porcentaje fue de 22% (IC 95%: 19-25) en la temporada 2010-2011⁹, 47% (IC 95%: 41-52) en la 2011-2012⁶ y 29% (IC 95%: 24-36) en la 2012-2013¹⁰

En la temporada 2013-2014 la tasa acumulada de hospitalización ajustada por edad fue de 10,87 (IC 95%: 10,43 - 11,32) casos por 100.000 habitantes, significativamente mayor que las estimadas en las tres temporadas post-pandémicas previas [5,98 (IC 95%: 5,68 - 6,26) en la temporada 2010-2011⁹; 2,98 (IC 95%: 2,74 - 3,21) en la temporada 2011-2012⁶ y 2,58 (IC 95%: 2,36 - 2,80) en la temporada 2012-2013¹⁰].

En la figura 7 se muestran las tasas acumuladas de hospitalización específicas para cada grupo de edad durante las cuatro temporadas post-pandémicas. Los menores de 5 años constituyeron el grupo

de edad con mayores tasas de hospitalización (de 8,92 en 2012-2013 a 20,17 en 2011-2012 hospitalizaciones por 100.000 habitantes), con excepción de la temporada 2013-2014 en la que las mayores tasas de hospitalización correspondieron a los mayores de 64 años (24,45 casos por 100.000 habitantes). Por otra parte, en las temporadas 2010-2011 y 2013-2014 en las que circuló mayoritariamente el virus A(H1N1)pdm09, se observaron unas tasas de hospitalización en el grupo de 45-64 años (8,33 y 14,58 casos por 100.000 habitantes, respectivamente) y 15-44 años (4,06 y 5,50 casos por 100.000 habitantes, respectivamente) más elevadas que en las demás temporadas.

Figura 7. Tasas acumuladas de hospitalización de casos graves confirmados de gripe por grupos de edad. Temporadas 2010-2011 a 2013-2014. España



Fuente: CNE. SVGE. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Mortalidad relacionada con gripe

Defunciones en casos graves hospitalizados confirmados de gripe.

Desde la semana 40/2013 hasta el final de temporada (semana 20/2014) se registraron 301 defunciones entre los CGHCG en 15 CCAA. El 55% eran hombres y el 45% mujeres, registrándose el mayor número de casos en los mayores de 64 años (60%), seguido del grupo de 45-64 años (28%) y de 15-44 (10%).

En el 99,3% de los casos se confirmó la infección por virus de la gripe A (81% A(H1N1)pdm09 y 19% A(H3N2), entre los subtipados), y en 0,7% por virus tipo B. El 86% de la defunciones confirmadas por virus A(H3N2) se produjeron en los mayores de 64 años, mientras que el 47% de las confirmadas por virus A(H1N1)pdm09 se concentraron en el grupo de 15-64 años.

Teniendo en cuenta los casos en los que se disponía de información, sólo el 5% fueron pacientes sin factores de riesgo de complicaciones. Entre los factores de riesgo más frecuentes destacaron la enfermedad cardiovascular crónica (34%), la enfermedad pulmonar crónica (33%), la inmunodeficiencia y la diabetes (27%). El 39% de los CGHCG que fallecieron habían recibido la vacuna antigripal de esta temporada.

La letalidad de la enfermedad grave de gripe en la temporada 2013-2014, en términos de defunciones entre los casos admitidos en UCI y entre el total de los CGHCG fue del 22,6% (IC 95%: 19,9-25,6) y 11,9% (IC 95%: 10,7-13,3), respectivamente, situándose en el rango de la observada en la temporada 2010-2011 y con valores puntuales mayores, aunque no significativos, que en las dos temporadas post-pandémicas intermedias (Tabla 1).

Tabla 1. Letalidad en CGHCG y admitidos en UCI. Temporadas 2010-2011/2013-2014. España

| | 2010-2011 | 2011-2012 | 2012-2013 | 2013-2014 |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Letalidad en CGHCG (IC 95%) | 12,3 (10,8-14,0) | 8,6 (6,6-11,1) | 10,5 (8,1-13,4) | 11,9 (10,9-13,3) |
| Letalidad en CGHCG admitidos en UCI (IC 95%) | 25,3 (21,9-29,0) | 16,3 (11,7-22,3) | 16,9 (12,3-22,8) | 22,6 (19,9-25,6) |

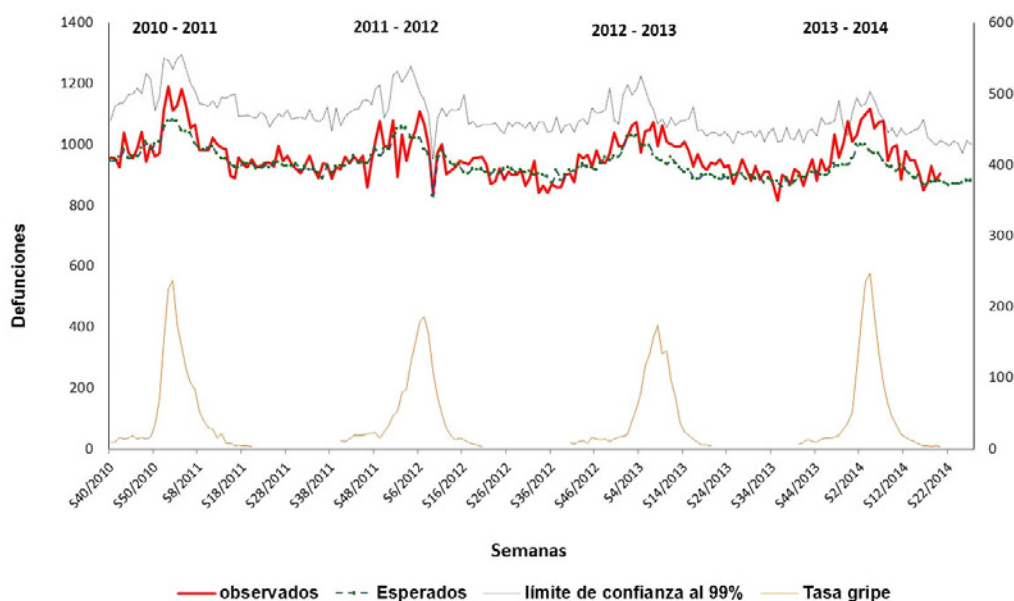
CGHCG: Casos graves hospitalizados confirmados de gripe; IC: Intervalo de confianza; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Excesos de mortalidad diaria por todas las causas

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, respecto al nivel basal esperado en periodos de circulación de virus gripales. Durante el invierno 2013-2014 el Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MoMo) en España¹¹, gestionado por el CNE desde el año 2004, ha incluido 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. El modelo predictivo desarrollado por MoMo se basa en un modelo restrictivo de medias históricas que analiza los excesos de mortalidad observada respecto a la esperada según el modelo.

La mortalidad general observada desde el inicio de la temporada 2013-2014 se mantuvo alrededor de lo esperado hasta el periodo comprendido entre las semanas 48 y 50/2013 (noviembre-diciembre), en el que se detectó un exceso de la mortalidad observada por encima de la esperada (Razón de mortalidad: 1,05; IC95%: 1,04-1,07), que se concentró fundamentalmente en el grupo de mayores de 64 años). Este exceso coincidió en el tiempo con las bajas temperaturas experimentadas en España en este periodo¹². Así mismo, en el inicio del 2014 (semanas 2-7/2014), se observó un exceso de la mortalidad observada por todas las causas (Razón de mortalidad: 1,11; IC95%: 1,08- 1,14) en el grupo de edad de entre 15 y 64 años (z-score ligeramente por encima de 2) (Figura 8).

Figura 8. Mortalidad diaria por todas las causas e incidencia semanal de gripe en el grupo de edad de 15-64 años. España. Hasta semana 20/2014



Fuente: Monitorización de la mortalidad diaria (MoMo) y SVGE

El estudio EuroMOMO (European monitoring of excess mortality for public health action) que recoge datos de 18 países Europeos, entre ellos España, informó que la mortalidad global observada por todas las causas durante la temporada de invierno de 2013-2014 estuvo muy próxima a la

normalidad. Sin embargo en algunos países se observó un exceso de mortalidad moderado al inicio del invierno 2013-2014, en España en el grupo de edad de 15-64 años, y en Irlanda en los mayores de 65 años¹³.

Efectividad vacunal

En la presente temporada se llevó a cabo la sexta edición del estudio de casos y controles cycEVA (casos y controles Efectividad Vacuna Antigripal), el componente español del estudio europeo I-MOVE (Monitoring the influenza vaccine effectiveness in the European Union and European Economic Area). El estudio cycEVA tiene como objetivo la estimación anual de la efectividad de la vacuna antigripal estacional y pandémica en España frente a casos de gripe confirmados por laboratorio que son atendidos en las consultas centinela de atención primaria. En su edición 2013-2014 participaron seis redes centinela de vigilancia de gripe integradas en el SVGE (Baleares, Castilla y León, Navarra, País Vasco, La Rioja y Melilla), el CNM y el CNE, como coordinador del estudio.

En general, el efecto protector de la vacuna antigripal 2013-2014 ha sido sub-óptimo (<50%) frente a la confirmación por laboratorio. La efectividad vacunal (EV) frente a casos confirmados de A(H1N1)pdm09 fue superior a la EV frente a la confirmación por A(H3N2). Estos resultados de EV antigripal a final de la temporada son similares a las estimaciones preliminares publicadas en marzo de 2014¹⁴. Por grupos de edad, la efectividad de la vacuna fue del 40-50% en los menores de 15 años y mayores de 64 años frente a ambos subtipos de virus A, mientras que la protección fue menor del 30% para los adultos jóvenes. La EV en los grupos recomendados de vacunación fue ligeramente superior, destacándose que la vacuna antigripal disminuía en un 40% el riesgo de infecciones confirmadas de gripe en población diana a riesgo de complicaciones por gripe, lo que seguía reforzando las recomendaciones oficiales de vacunación antigripal anual en dicha población.

En su sexta edición, el estudio observacional cycEVA continúa proporcionando una información oportuna y fiable sobre el valor protector de la vacuna antigripal en España y en Europa, como componente español del proyecto europeo I-MOVE. Por segundo año consecutivo los resultados preliminares de EV antigripal procedentes de estudios epidemiológicos (entre ellos cycEVA) contribuyeron a la decisión del Comité de selección de cepas vacunales de la OMS para las recomendaciones de la vacuna antigripal de la próxima temporada 2014-2015 en el hemisferio norte y de 2015 para el hemisferio sur (en septiembre de 2014).

Actividad gripal en Europa y el mundo

La temporada de gripe 2013-2014 siguió una presentación típica en el tiempo y en la mayoría de las regiones se observaron los picos de máxima actividad gripal a principios de enero¹⁵.

El virus A(H1N1)pdm09 fue predominante en el norte de Asia y América del Norte. Mientras que en Europa hubo una circulación mixta de A(H1N1)pdm09 y A(H3N2), con ligeras variaciones según regiones. En Oriente Medio y el norte de África también se observaron variaciones por países en el subtipo dominante.

El virus de la gripe B circuló de forma esporádica en Europa a lo largo de la temporada, mientras que en Asia, América del Norte, Oriente Medio y norte de África, aumentó la circulación, como suele ser habitual, al final de temporada. A pesar del aumento de la circulación de virus B en marzo y abril la actividad gripal en la mayoría de las regiones se aproximó a niveles interestacionales a finales de abril.

En las regiones donde circuló mayoritariamente el virus de la gripe A(H1N1)pdm09 se observó una mayor afectación en adultos jóvenes de 20-64 años, como en Estados Unidos de América (EUA), donde el 60% de los casos hospitalizados fueron entre 18-64 años. Sin embargo, con el aumento de circulación de virus B al final de la temporada, los grupos más afectados fueron los ≥ 65 años y los ≤ 15 años.

Excepto en las regiones con circulación mayoritaria de virus A(H1N1)pdm09, las tasas incidencia de gripe y de mortalidad fueron más bajas. En el norte de América se observó cierta discordancia en los patrones epidemiológicos, virológicos y de mortalidad relacionada con gripe. En Canadá, se

registró una elevada actividad gripal con una morbilidad y mortalidad asociada a gripe semejante a la temporada previa. Sin embargo en EUA, a pesar de que la intensidad de la actividad gripal fue menor, el porcentaje de ingresados en UCI (22%) fue mayor que en la temporada previa (16%), en la que circuló de forma predominante el virus de la gripe A(H3N2) y el porcentaje de defunciones por gripe y neumonía aunque sobrepasó del umbral estimado para la temporada (7,3%), fue menor que en la temporada previa (8,8% vs 9,8%).

En Europa la temporada de gripe en general tuvo una presentación algo más tardía en el tiempo de lo habitual, con una intensidad más baja que en temporadas previas. Entre los casos hospitalizados confirmados de gripe el 37% tenían de 40-64 años y el 37% eran mayores de 64 años. Aunque el 99% de los virus detectados durante la temporada 2013-2014 fueron del tipo A [74% A(H1N1)pdm09 y 26% A(H3N2), entre los subtipados], se observó una gran variabilidad entre regiones respecto al tipo de virus dominante en la temporada. El virus A(H1N1)pdm09 circuló mayoritariamente en países del norte de Europa, y el virus A(H3N2) lo hizo en países del este europeo, así como en Alemania, Irlanda y Luxemburgo. En esta temporada no se identificó en Europa un aumento de circulación de virus de la gripe B al final de la onda epidémica como venía siendo habitual en temporadas previas.

No se detectaron variaciones antigénicas con respecto a las cepas virales incluidas en la vacuna trivalente estacional lo que sugiere que en general hubo una buena concordancia entre las cepas circulantes y la vacuna recomendada para la temporada 2013-2014 en el hemisferio norte⁸. De los virus en los que se ha analizado su susceptibilidad a antivirales, se ha detectado la mutación H275Y en algunos clusters de virus A(H1N1)pdm09, que señala reducida inhibición a neuroaminidasas con resistencia a oseltamivir.

Estudios preliminares de efectividad de la vacuna de la gripe de la temporada 2013-2014 mostraron una EV frente al virus A(H1N1)pdm09 del 62% en todos los grupos de edad (EUA)¹⁶ y del 58% en mayores de 16 años (Canadá)¹⁷. En Europa, las estimaciones preliminares se presentaron en España^{14,18} y mostraron una EV antigripal menor que en América del Norte, de menos del 50% en la prevención de infección confirmada por virus de la gripe A(H1N1)pdm09 y A(H3N2).

Composición de la vacuna antigripal recomendada por la OMS para la temporada 2014-2015 en el hemisferio norte

Entre septiembre de 2013 y enero de 2014, se observó actividad gripal en África, las Américas, Asia, Europa y Oceanía. El nivel de actividad fue variable y se asoció a una circulación mixta de virus de la gripe A(H1N1)pdm09, A(H3N2) y B. Los virus de la gripe A(H1N1)pdm09 circularon de forma esporádica en África, Centroamérica y América del Sur, y de forma más intensa en algunos países de Europa, América del Norte y Oceanía. La mayoría de los virus A(H1N1)pdm09 caracterizados fueron antigénicamente semejantes a la cepa vacunal A/California/7/2009 (H1N1)pdm09.

En general hubo una baja actividad gripal por virus A(H3N2) en África, América y Europa y una circulación de intensidad variable en Asia y Oceanía. La mayoría de los virus A(H3N2) caracterizados antigénica y genéticamente fueron semejantes la cepa vacunal A/Texas/50/2012

Los virus de la gripe tipo B circularon en menor proporción en África, América, Europea y Oceanía, y con más intensidad en algunos países de Asia. La mayoría de los virus B notificados fueron del linaje B/Yamagata/16/88, antigénicamente semejantes a la cepa vacunal B/Massachusetts/2/2012- (clado 2). Y los escasos virus del linaje B/Victoria/2/87 notificados fueron genética y antigénicamente semejantes a la cepa B/Brisbane/60/2008.

La OMS publicó en febrero de 2014 las recomendaciones para la composición de la vacuna antigripal trivalente que será utilizada en la temporada 2014-2015 en el hemisferio norte¹⁹. Y que incluye los siguientes componentes:

- Cepa análoga a A/California/7/2009 (H1N1)pdm09
- Cepa análoga a A/Texas/50/2012 (H3N2)
- Cepa análoga a B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)

La OMS recomienda que las vacunas tetravalentes en las que se incluyen dos cepas de virus de la gripe B contengan los anteriores tres virus y una cepa similar a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria).

Discusión

La temporada 2013-2014 ha sido la primera temporada de gripe post-pandémica en la que ha circulado de forma mayoritaria el virus A(H1N1)pdm09 con una contribución importante del virus A(H3N2) a lo largo de toda la temporada. La intensidad de la actividad gripal fue moderada y la presentación y duración de la onda epidémica se pueden considerar en el rango habitual, después de dos temporadas de gripe con una presentación tardía en el tiempo⁶. Sin embargo, la tasa global de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad ha sido una de las más bajas observadas en las últimas diez temporadas estacionales de gripe, exceptuando la temporada 2005-2006, lo que sugiere una transmisión de la enfermedad más concentrada en el tiempo.

A diferencia de lo observado en la mayoría de las temporadas previas, con mayores tasas de incidencia acumulada de gripe en el grupo de 5-14 años⁵, durante esta temporada las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe se observaron en el grupo de 0-4 años, como en la temporada 2011-2012⁶.

La evolución de la incidencia de gripe a lo largo de la temporada 2013-2014 no ha seguido un patrón de difusión geográfica específico, en contraste con lo observado en otras temporadas, como la 2010-2011, en la que se observó una progresión de la enfermedad que atravesó la península de norte-oeste a sur-este⁷.

En la temporada 2013-2014 se mantuvo una intensidad de la circulación viral superior al 50% durante todo el periodo epidémico. Esta intensidad de circulación viral solamente se había registrado después de la pandemia en la temporada 2012-2013¹⁰. El virus de la gripe A(H1N1)pdm09 circuló con mayor intensidad durante el periodo epidémico, con altas tasas de detección viral, sin embargo, la transmisión de virus A(H3N2), fue menos intensa pero se mantuvo por encima del 20%, fuera de la onda epidémica propiamente dicha y prácticamente hasta el final de la temporada.

Con respecto a los brotes notificados de gripe notificados en esta última temporada se observó una menor tasa de ataque entre los casos vacunados que en los no vacunados, lo que sería consistente con un efecto protector de la vacuna antigripal en la población afectada, si bien las estimaciones de EV antigripal frente a infección confirmada por laboratorio fueron sub-óptimas esta temporada en España¹⁴.

La circulación del VRS suele ser anterior a la de los virus gripales por lo que se discute que se podría utilizar como un indicador temprano del inicio de las epidemias estacionales de gripe²⁰. También en esta la temporada la circulación de VRS se anticipó a la de gripe y su descenso señaló el inicio de la intensificación en la circulación de virus gripales en España.

Durante la temporada 2013-2014 la mayoría (86%) de CGHCG se notificaron durante el periodo epidémico y su evolución temporal coincidió con la presentación de la onda estacional de gripe en España²¹. Al igual que ocurrió durante la primera temporada post-pandémica 2010-2011⁹, en la que circuló mayoritariamente el virus A(H1N1)pdm09, se registró un alto porcentaje de formas graves entre adultos jóvenes y de mediana edad (51%). En contraste con la temporada 2011-2012, en la que predominó el virus A(H3N2) y en la que la mayor proporción de CGHCG se concentró en mayores de 64 años⁶. Estas observaciones son consistentes con el patrón de tasas de hospitalización por grupos de edad, que reflejó una afectación de adultos jóvenes de 15-64 años mayor que en las dos temporadas intermedias (2011-2012 y 2012-2013)^{6,10} y más cercano a lo ocurrido en la 2010-11⁹.

Se identificó como factores de riesgo más frecuentes para la enfermedad grave de gripe la enfermedad pulmonar crónica, la enfermedad cardiovascular crónica y la diabetes, de forma similar a lo observado en las tres temporadas post-pandémicas previas. Sin embargo cabe destacar en esta temporada una mayor prevalencia de CGHCG con obesidad mórbida, mayor que en las temporadas 2011-2012⁶ y 2012-2013¹⁰ y semejante a la temporada 2010-2011 con predominio de virus A(H1N1)pdm09⁹.

La proporción de infecciones por virus A(H1N1)pdm09 ha sido mayor entre los CGHCG que entre los casos leves de gripe que acuden a consulta centinela de atención primaria (76% vs 59%, respectivamente)²¹. Esta diferencia podría indicar una mayor gravedad de las infecciones por A(H1N1)pdm09, sin embargo los resultados hay que interpretarlos con cautela dadas las limitaciones inherentes a la información obtenida de cualquier sistema de vigilancia. Los laboratorios de los hospitales que participan en la vigilancia de CGHCG tienen una mayor accesibilidad y disponibilidad de la prueba PCR específica para A(H1N1)pdm09 a partir de la pandemia 2009, lo que podría conllevar una mayor

contribución porcentual del virus A(H1N1)pdm09 entre los CGHCG, en relación a los casos leves de gripe centinela. De hecho, la proporción de virus A no subtipados ha sido mayor en los CGHCG que en los registrados en el ScVGE (28% vs 4%, respectivamente).

Se observó un discreto exceso de mortalidad por todas las causas en el grupo de 15-64 años, tanto en el sistema MoMo como EuroMoMo durante los meses de enero y febrero de 2014, coincidiendo con la máxima transmisión de virus gripales en la temporada 2013-2014. Estos datos son consistentes con la mayor carga de enfermedad grave de gripe observada en los adultos de esa edad. Sin embargo esta interpretación debe realizarse con cautela porque los excesos de mortalidad, aunque podrían estar relacionados con un aumento de la actividad gripal en este grupo de edad, hay muchos otros factores también podrían jugar un importante papel.

Si bien en la temporada 2013-2014 se registraron unas tasas globales de hospitalización mayores que en las tres primeras temporadas post-pandémicas previas, los indicadores de gravedad, en términos de letalidad de la infección entre los casos admitidos en UCI y entre el total de los CGHCG sugieren que la temporada 2013-2014 se podría considerar de gravedad relativamente mayor que las temporadas 2011-2012⁶ y 2012-2013¹⁰, en las que circularon los virus de la gripe A(H3N2) y B, respectivamente, y similar a la temporada 2010-2011⁹, aunque estas diferencias no sean significativas. En ambas temporadas circuló el virus A(H1N1)pdm09, en la 2010-2011 de forma predominante y en la 2013-2014 junto con A(H3N2). Estos resultados estarían en consonancia con los señalados por otros autores que refieren características de mayor gravedad en las infecciones causadas por el virus A(H1N1)pdm09 que por otros virus gripales²².

Los resultados obtenidos en la vigilancia de CGHCG, y en el resto de sistemas que se integran en el SVGE, sugieren que en la epidemia gripal 2013-2014 se identificaron características similares a la temporada 2010-2011⁹ en cuanto a grupos de riesgo para la presentación de formas graves y en cuanto a indicadores de gravedad de la enfermedad. Por otra parte, el mayor número de CGHCG notificados en la temporada 2013-2014, también podría estar parcialmente relacionado con la alerta surgida en España, poco antes del pico de la epidemia gripal de esta temporada y que generó un movimiento de medios considerable. Este incremento de sensibilización generalizado podría haber influido en la dinámica de los sistemas asistenciales, en relación al reclutamiento de casos graves de gripe en los hospitales, y en su notificación al sistema de vigilancia de CGHCG.

Conclusiones

La temporada 2013-2014 ha sido la primera temporada de gripe post-pandémica en la ha circulado de forma mayoritaria el virus A(H1N1)pdm09 con una importante contribución del virus A(H3N2).

Ha presentado características propias de una temporada con circulación de virus de la gripe A(H1N1)pdm09, con una onda epidémica de intensidad en el rango de las temporadas previas de gripe, mayor afectación de adultos jóvenes y una mayor prevalencia de obesidad mórbida entre los factores de riesgo para la presentación de formas graves de gripe.

Si bien se han registrado mayores tasas de hospitalización acumulada que en temporadas previas, las estimaciones de letalidad en UCI y en el total de CGHCG sugieren una gravedad mayor que en temporadas de circulación de A(H3N2) o B, pero similar a aquellas con circulación predominante de virus A(H1N1)pdm09.

Los excesos de mortalidad por todas las causas observados en el grupo de 15-64 años coincidieron con una transmisión máxima del virus de la gripe en la comunidad, aunque otros factores ambientales y de otro ámbito podrían estar relacionados.

Aunque los resultados sobre la EV antigripal en España durante la temporada 2013-2014 no han sido óptimos, especialmente frente al virus A(H3N2), la disminución de riesgo de infección confirmada en grupos a riesgo de complicaciones por gripe, sigue reforzando las recomendaciones oficiales de vacunación antigripal anual en dicha población.

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Review of the 2013 winter influenza season, southern hemisphere. Weekly epidemiological record 2013; 88(48):509-522 Disponible en: <http://www.who.int/wer/2013/wer8848.pdf?ua=1>
2. WHO Regional Office for Europe. Guidance for sentinel influenza surveillance in humans. Updated-May 2011. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/90443/E92738.pdf
3. Sistema de Vigilancia de Gripe en España. Guía de Procedimientos para la vigilancia de la gripe en España. ISCII, 2014. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Guia_procedimientos_vigilancia_gripe_8octubre2014.pdf
4. Vega et al. Influenza surveillance in Europe: establishing epidemic thresholds by the moving epidemic method. Influenza and Other Respiratory Viruses. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2012.00422.x.
5. Instituto de Salud Carlos III. Informes anuales y semanales de Vigilancia de la Gripe en España. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Disponible en: <http://cne-gripe-infsemanal.isciii.es> y en <http://vgripe.isciii.es/>
6. Delgado C, Jiménez-Jorge S, López-Perea N, Pozo F, Gómez-Barroso D, Flores V, de Mateo S, Larrauri A. Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2011-12 (Desde la semana 40/2011 hasta la semana 20/2012). Bol Epidemiol Semanal 2012; 20(16):153-76. Disponible en: <http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/756/855>
7. Gomez-Barroso D, Martínez-Beneito MA, Flores V, Amoros R, Delgado C, Botella P, Zurriaga O, Larrauri A. Epidemiol Infect 2014 Jan 27;1-13. Geographical spread of influenza incidence in Spain during the 2009 A(H1N1) pandemic wave and the two succeeding influenza seasons. Disponible en: <http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FHYG%2FS0950268813003439a.pdf&code=1bde46dcbdfb9e07d36eebf438633b36>
8. World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-2014 northern hemisphere influenza seasons. February 2013. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201302_recommendation.pdf
9. 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
10. Delgado C, Jiménez-Jorge S, Pozo F, Gómez-Barroso D, Flores V, de Mateo S, Larrauri A. Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2012-2013 (Desde la semana 40/2012 hasta la semana 20/2013). Bol Epidemiol Semanal 2013; 21(15):193-206. Disponible en: <http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/840/974>
11. 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
12. Agencia Estatal de Meteorología (AEMET). Resumen mensual climatológico. Noviembre 2013. Disponible en: http://www.aemet.es/documentos/es/serviciosclimaticos/vigilancia_clima/resumenes_climat/mensuales/2013/res_mens_clim_2013_11.pdf
13. EuroMOMO. European mortality bulletin weekl 21, 2014. Disponible en: <http://www.euromomo.eu/>
14. Jimenez-Jorge S, et al. Influenza vaccine effectiveness in Spain 2013/14: subtype-specific early estimates using the cycEVA study. Euro Surveill 2014;19(9). Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20727>
15. World Health Organization. Review of the 2013-2014 winter influenza season, northern hemisphere. Weekly epidemiological record 2014; 89(23):245-256. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2014/wer8923.pdf?ua=1>
16. Flannery B, et al. Interim Estimates of 2013-14 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness - United States, February 2014. CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014; 63(7):137-142 ; Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6307.pdf>
17. Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S et al. Interim estimates of 2013/14 vaccine effectiveness against influenza A(H1N1)pdm09 from Canada's sentinel surveillance network, January 2014. Euro Surveill 2014;19(5). Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V19N05/art20690.pdf>

18. Castilla J, Martínez-Baz I, Navacues A et al. Vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza in Navarre, Spain: 2013/14 mid-season analysis. *Euro Surveill* 2014;19(6). Disponible en: <http://www.eurosurveillance.eu/images/dynamic/EE/V19N06/art20700.pdf>
19. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014-2015 northern hemisphere influenza season. February 2014. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201402_recommendation.pdf
20. 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.
21. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Informe semanal de Vigilancia de la Gripe en España. Semana 20/2014: 12-18 de mayo de 2014. N° 394. Instituto de Salud Carlos III, 2014. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20132014/boletines/grn202014.pdf>.
22. Chaves SS et al. Patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza during the 2010-2011 influenza season: exploring disease severity by virus type and subtype. *J Infect Dis*. 2013 Oct 15;208(8):1305-14. Disponible en: <http://jid.oxfordjournals.org/content/208/8/1305.full.pdf+html>.