

# BOLETÍN *epidemiológico* SEMANAL

## Semanas 49-52

Del 30/11 al 27/12 de 2015  
2015 Vol. 23 nº 6 / 80-104

ISSN: 2173-9277  
ESPAÑA



## SUMARIO

Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2014-2015 (Desde la semana 40/2014 hasta la semana 20/2015) .....	80
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## VIGILANCIA DE LA GRIPE EN ESPAÑA. TEMPORADA 2014-2015 (DESDE LA SEMANA 40/2014 HASTA LA SEMANA 20/2015)

Concha Delgado-Sanz <sup>(1)</sup>, Silvia Jiménez-Jorge <sup>(1)</sup>, Francisco Pozo <sup>(2)</sup>, Diana Gómez-Barroso <sup>(1)</sup>, Inmaculada León <sup>(3)</sup>, Konstantinos Koutentakis <sup>(3)</sup>, Inmaculada Casas <sup>(2)</sup>, Salvador de Mateo <sup>(1)</sup>, Amparo Larrauri <sup>(1)</sup> y el Sistema de Vigilancia de Gripe en España <sup>(4)</sup>

<sup>(1)</sup> Grupo de Vigilancia de Gripe. Área de Vigilancia en Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. Instituto de Salud Carlos III.

<sup>(2)</sup> Centro Nacional de Referencia de Gripe (Centro Nacional de Gripe de la OMS del Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid).

<sup>(3)</sup> Grupo de Monitorización de la Mortalidad Diaria. Área de Vigilancia en Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

<sup>(4)</sup> Integrantes del Sistema de Vigilancia de Gripe en España se detallan en el Anexo 1 al final de documento.

## Resumen

La actividad gripal en España en la temporada 2014-2015 fue moderada y se asoció a una circulación mayoritaria de virus de la gripe A(H3N2) con una creciente contribución de virus B a partir del pico de la epidemia. La onda epidémica gripal tuvo una presentación normal en el tiempo con el pico de máxima actividad gripal a finales de enero de 2015. Los menores de 15 años fueron el grupo de edad más afectado, con mayores tasas de incidencia acumulada en el grupo de 5-14 años. Se notificaron 19 brotes confirmados de gripe en ocho Comunidades Autónomas (CCAA), el 58% de ellos ubicados en residencias geriátricas y como agente causal se confirmó el virus A(H3N2).

El análisis filogenético de los virus gripales que circularon en España durante la temporada muestra que el 66,8 % de los virus A(H3N2) presentarían diferencias antigénicas con respecto al virus vacunal de la temporada 2014-2015 en el hemisferio norte. Sin embargo, los virus A(H1N1)pdm09 y los virus B del linaje Yamagata estarían cubiertos por la vacuna de esta temporada.

Se notificaron 1.724 casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG) de los que 33% fueron admitidos en UCI y 16% 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. En el 77% de los casos se confirmó el virus de la gripe tipo A, siendo el 83% de los subtipados A(H3N2). El 88% de los CGHCG presentó algún factor de riesgo de complicaciones de gripe y el 48% no había recibido la vacuna antigripal en la temporada.

Las defunciones en los CGHCG se concentraron fundamentalmente en los mayores de 64 años. La letalidad observada en términos de defunciones entre CGHCG fue la más alta observada después de la pandemia de 2009. En consonancia con estos indicadores de gravedad, el sistema MOMO (Monitorización de la mortalidad diaria) estimó un exceso de mortalidad por todas las causas,

concentrado fundamentalmente en el grupo de mayores de 64 años, coincidiendo con el periodo epidémico de la gripe.

La actividad gripal en la región templada del hemisferio norte ha sido moderada con predominio de virus A(H3N2) en Europa y Norte de América. La actividad gripal en los países templados del hemisferio sur se ha mantenido en niveles propios de inter-temporada.

## Abstract

Influenza activity in Spain during the 2014-2015 season was moderate and dominated by influenza A (H3N2) viruses with an increasing contribution from B virus from the epidemic peak. Influenza epidemic had a normal time presentation with the maximum peak influenza activity at the end of January 2015. Children under 15 years old have been the most affected with higher rates of cumulative incidence in 5-14 age groups. Nineteen laboratory-confirmed influenza outbreaks were reported in eight Regions, 58% in long-term care facilities, the majority of them were caused by influenza A(H3N2) virus.

The 66.8% of genetically characterized influenza A (H3N2) viruses were different from the influenza A(H3N2) component of the 2014-15 Northern Hemisphere vaccine. However, the virus A(H1N1) pdm09 and B/Yamagata lineage virus would be covered by the vaccine this season.

A total of 1,724 severe hospitalized laboratory-confirmed influenza cases (SHCIC) were reported, of which 33% were admitted to ICU and 16% dead. The highest percentage of SHCIC occurred over 64 years and 45-64 age groups. The 77% of SHCIC were associated with influenza A virus, and the vast majority of the subtyped A viruses (83%) were A (H3N2). 88% had underlying conditions and 52% had received a seasonal influenza vaccine.

Most of the deaths of SHCIC were in adults > 64 years. The case fatality rates among SHCIC was the highest observed after the pandemic of 2009. MOMO system (Monitoring daily mortality) estimated an excess mortality from all causes, concentrated mainly in the group over 64 years, concomitant with the period of maximum influenza activity

In the Northern Hemisphere, influenza activity had been moderate with influenza A(H3N2) viruses predominating in Europe and North America. In the Southern Hemisphere, influenza activity remained at inter-seasonal levels.

---

## Introducción

Al inicio de la temporada 2014-2015, la temporada gripal de las regiones del hemisferio sur estaba próxima a finalizar<sup>1</sup>, una temporada en la que se había observado una circulación mixta de virus A(H1N1)pdm09, A(H3N2) y B. En la mayoría de los países del hemisferio sur la carga de enfermedad por gripe durante el invierno de 2014 fue similar o más baja que durante la temporada de 2013, excepto en Australia y Paraguay que fue mayor. Sin embargo en Argentina, aunque las tasas de incidencia de gripe fueron menores que en la temporada previa, se observaron más casos graves de infección respiratoria aguda que en el invierno de 2013. Siguiendo las recomendaciones de la OMS<sup>2</sup>, en el hemisferio norte se mantuvo la vigilancia nacional e internacional de la gripe ante el inicio de la nueva temporada 2014-2015, con el objetivo de caracterizar de forma oportuna la circulación de los virus gripales, su difusión e impacto entre la población.

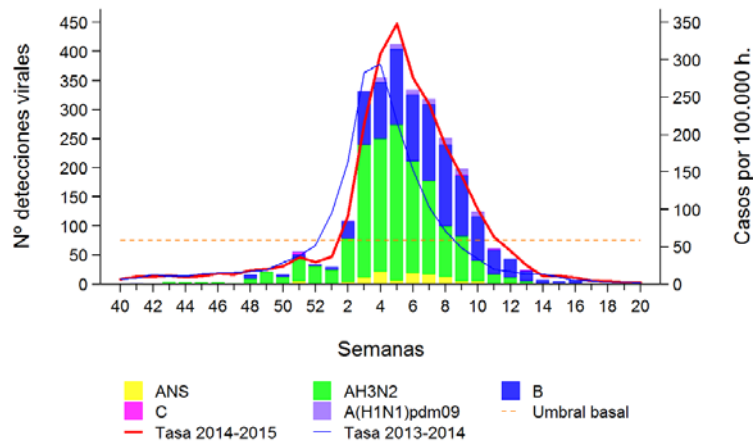
En este documento se describe la evolución de la actividad gripal en España durante la temporada 2014-2015, a partir de los datos obtenidos de los diferentes sistemas y fuentes de información que configuran el Sistema de Vigilancia de la gripe en España (SVGE) (Anexo 1).

## Redes centinela

El nivel de intensidad de la actividad gripal registrado en España, desde el inicio de la temporada 2014-2015 hasta la semana 20/2015 (del 11 al 17 de mayo) fue moderado y asociado a una circulación

mayoritaria de virus de la gripe A(H3N2), 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 2014-2015. Sistemas centinela. España**

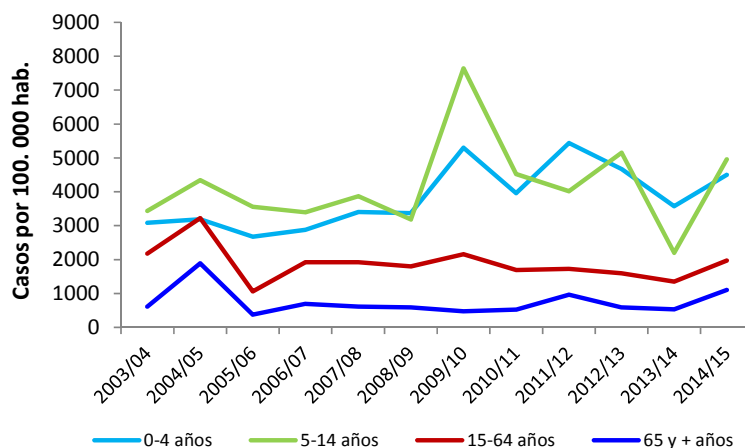


Fuente: CNE. Sistema centinela de Vigilancia de Gripe en España

A nivel global la tasa de incidencia de gripe notificada superó el umbral basal establecido para esta temporada (58,52 casos por 100.000 habitantes) en la semana 02/2015 y alcanzó el pico máximo de incidencia de gripe en la semana 05/2015 (del 26 de enero al 1 de febrero) con 348,1 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 12/2015. El umbral epidémico basal para la temporada 2014-2015 ha sido estimado mediante el modelo de epidemias móviles MEM<sup>3</sup>, propuesto por el ECDC para la estandarización del inicio de la epidemia gripal. El periodo epidémico tuvo una duración de diez semanas y se situó en el rango de semanas de las temporadas de gripe previas (rango: 7-13)<sup>4</sup>.

La tasa global de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad en la última temporada (2014-2015) fue de 2.366,93 (IC 95%: 2.333,40-2.400,45) casos por 100.000 habitantes, la más alta desde la temporada 2004-2005, si exceptuamos la pandemia de 2009-2010<sup>4</sup>. Por grupos de edad, las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe se observaron en el grupo de 5-14 años (4.960,07 casos/100.000 habitantes), seguido del grupo de 0-4 años (4.496,66 casos/100.000 habitantes), como se ha venido observado en la mayoría de las temporadas previas (Figura 2). En los grupos de 15-64 años y mayores de 64 años, las tasas de incidencia acumulada de gripe fueron 1.975,02 y 1103,97 casos/100.000 habitantes, respectivamente.

**Figura 2. Tasas de incidencia acumulada de gripe por grupos de edad y temporada. Temporadas 2003-2004/2014-2015. Sistemas centinela. España**



Fuente: Sistema de Vigilancia de Gripe en España

Las redes de Asturias y Madrid fueron las primeras en notificar tasas de incidencia de gripe por encima del umbral basal (semana 51/2014), seguida de las redes de Castilla y León (semana 52/2014) y Cantabria (01/2015). La onda epidémica alcanzó el pico máximo de actividad entre las semanas 04/2015 (Andalucía, Asturias y Melilla) y 07/2015 (Baleares, Cataluña y Navarra). Finalmente, todas las redes centinela retornaron a valores pre-epidémicos de incidencia de gripe entre las semanas 07/2015 y 13/2015.

En el pico de la onda epidémica, sólo una red señaló un nivel muy alto de intensidad gripal, ocho redes señalaron un nivel alto, y ocho 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 todo el territorio sujeto a vigilancia.

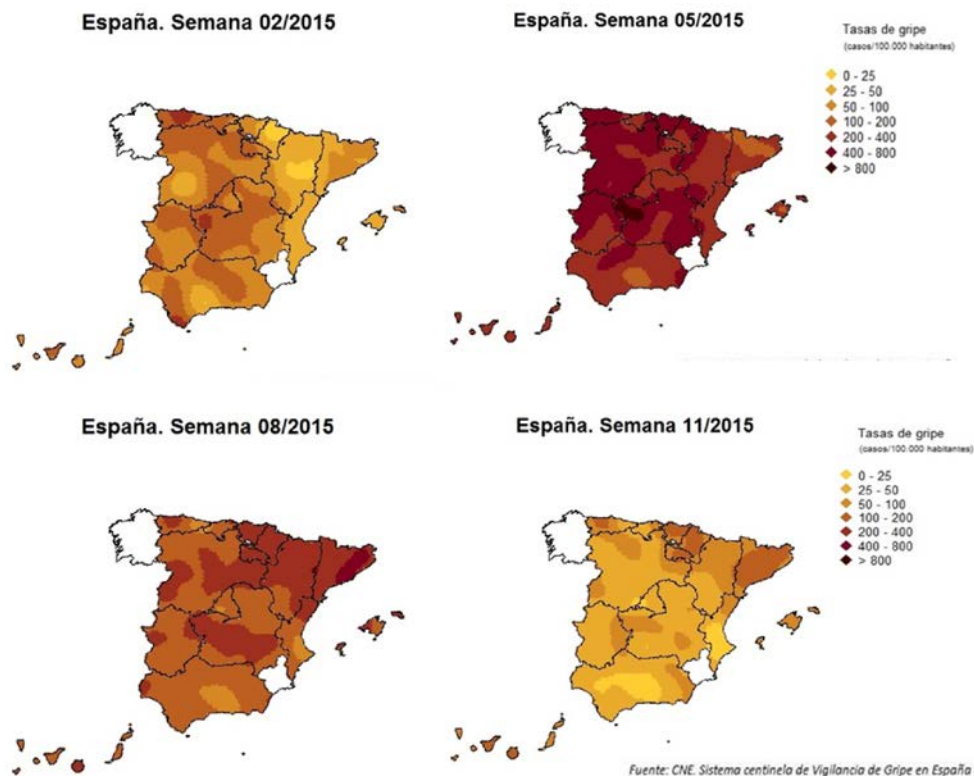
En esta última temporada, el virus de la gripe A(H3N2) circuló de forma predominante en 10 redes centinela, co-circuló con el virus de la gripe B en Extremadura, Madrid, Navarra, La Rioja y Melilla, así como en Galicia y Murcia. En Canarias se observó una circulación mayoritaria de virus B y en Ceuta co-circularon los virus A no subtipado y 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, con una circulación mayoritaria de virus A(H3N2).

### Difusión geográfica de la incidencia de gripe

Durante la temporada 2014-2015 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 Sistema centinela de Vigilancia de Gripe en España (ScVGE), mediante un modelo mixto de regresión de Poisson Bayesiano<sup>5</sup>.

La evolución de la difusión geográfica de la gripe en España, que se muestra en la figura 3, muestra un cierto patrón espacial oeste-este, localizándose las zonas con un inicio más temprano de la onda epidémica en el oeste peninsular y en Canarias (semana 02/2015). En la semana 05/2015 se observa una intensificación de la actividad gripal, especialmente en zonas del norte, oeste y centro peninsular, así como en Baleares y Canarias, y especialmente en algunas zonas del oeste de Castilla la Mancha, desplazándose posteriormente hacia el este peninsular.

Figura 3. Difusión geográfica de la incidencia de gripe. Sistemas centinela. Temporada 2014-2015. España



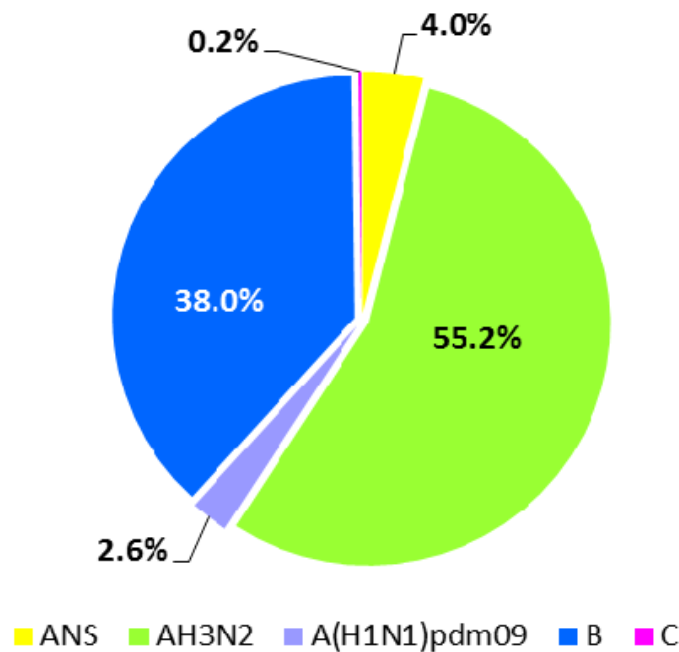
En la semana 08/2015, se evidenció un descenso de la actividad gripal, con respecto a la semana previa, en la mayor parte del territorio sujeto a vigilancia, persistiendo zonas con mayores tasas de actividad gripal en el noroeste y centro peninsular, así como en el territorio insular. Conforme avanzó la temporada este descenso se fue generalizando al resto del territorio (semana 11/2015).

### Información virológica

Desde el inicio de la temporada 2014-2015 se observó una circulación mayoritaria de virus A(H3N2) (Figura 4). En la temporada se notificaron al SVGE un total de 8.785 detecciones de virus de la gripe, de las que el 32% procedían de fuentes centinela y el 68% de fuentes no centinela. Del total de detecciones virales 71,6% fueron virus de la gripe A [entre los subtipados (55%), 92% fueron A(H3N2) y 8% A(H1N1)pdm09], 28,3% virus de la gripe B y 0,1% virus de la gripe C.

De las 2.779 detecciones centinela, 1.716 (61,8%) fueron virus de la gripe A, 1.057 (38%) virus tipo B y 6 (0,2%) virus tipo C. De los 1.604 (93%) virus de la gripe A subtipados, 1.533 (96%) fueron virus A(H3N2) y 71 (4%) virus A(H1N1)pdm09 (Figura 4). Y respecto a las 6.006 detecciones procedentes de fuentes no centinela (76% A, y 24% de B), el 89% fueron A(H3N2) y el 11% A(H1N1)pdm09, entre los subtipados (41%).

Figura 4. Detecciones centinela de virus de la gripe por tipo/subtipo de virus. Temporada 2014-2015. España

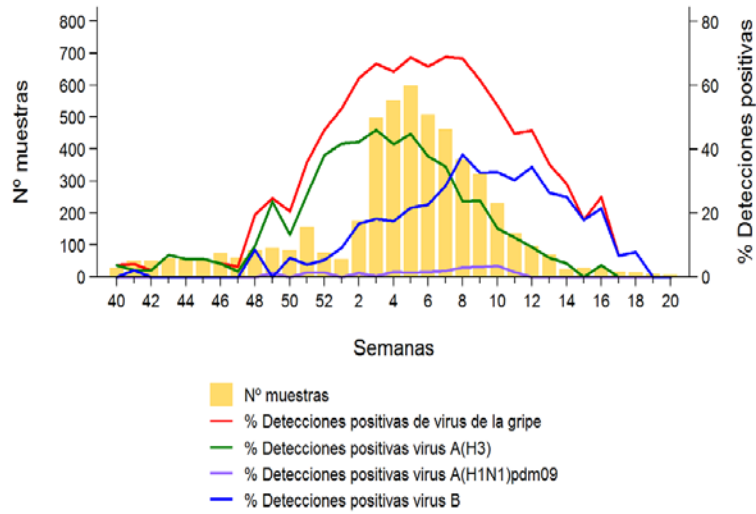


Fuente: CNE. Sistema centinela de Vigilancia de Gripe en España

Durante la temporada el porcentaje de muestras positivas a virus gripales experimentó un aumento continuado desde la semana 50/2014 (20%) hasta la semana 07/2015 en la que se alcanzó la máxima tasa de detección viral (69%) (Figura 5). A partir de este momento se observó un descenso continuado en el porcentaje de muestras positivas. Durante esta temporada el porcentaje de muestras positivas se ha mantenido superior al 50% desde la semana 01/2014 hasta la 10/2015 (2 al 8 de marzo), lo que indica que durante la mayor parte del periodo epidémico se ha mantenido un alto nivel de transmisión de virus gripales.

A partir de la semana 49/2014 el virus que circuló de forma mayoritaria fue el virus A(H3N2), alcanzó la máxima tasa de detección viral en la semana 03/2015, descendiendo a partir de entonces. Sin embargo desde la semana 08/2015 el virus que ha circulado de forma predominante hasta el final de temporada ha sido el virus tipo B (Figura 5).

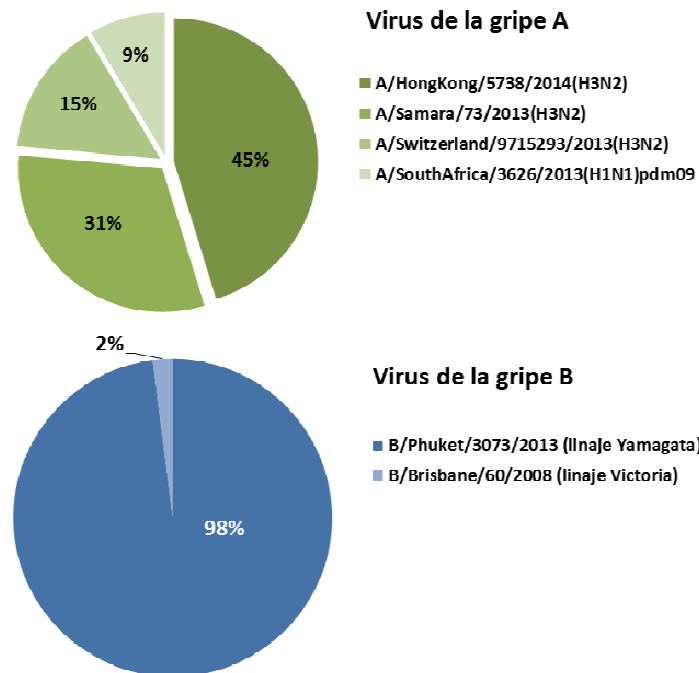
**Figura 5. Detecciones virales y porcentaje de muestras positivas por tipo/subtipo de virus de la gripe. Temporada 2014-2015. España**



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

Basándose en el estudio de la hemaglutinina a lo largo de toda la temporada, el Centro de Gripe de la OMS del Centro Nacional de Microbiología, ha caracterizado genéticamente un total de 299 virus de la gripe A(H3N2), 102 de ellos semejantes a A/Samara/73/2013 (grupo 3C.3), 148 semejantes a A/HongKong/5738/2014 (grupo 3C.2a) y 49 semejantes a A/Switzerland/9715293/2013 (grupo 3C.3a) (Figura 6). Posteriormente se ha identificado un nuevo subgrupo dentro del grupo 3C.3 (A/Samara/73/2013), el grupo 3C.3b (A/Newcastle/22/2014), en el que estarían incluidos 70 de estos 102 virus. También se han caracterizado genéticamente 28 virus A(H1N1)pdm09, todos ellos semejantes a A/SouthAfrica/3626/2013, y 100 virus de la gripe B, 98 de ellos semejantes a B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata) y 2 semejantes a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (Figura 6).

**Figura 6. Caracterizaciones genéticas de detecciones de virus de la gripe. Temporada 2014-2015. España**



Fuente: Sistema de Vigilancia de la Gripe en España

Asimismo el Centro de Gripe de la OMS del Hospital Clínic de Barcelona ha caracterizado genéticamente 11 virus A(H3N2), 10 de ellos semejantes a A/HongKong/5738/2014 (grupo 3C.2a) y 1 semejante a A/Samara/73/2013 (grupo 3C.3); 6 virus A(H1N1)pdm09, todos ellos semejantes a A/SouthAfrica/3626/2013, y 8 virus de la gripe B, 7 de ellos semejantes a B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata) y 1 semejantes a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria).

Según los estudios realizados por el Centro Colaborador de la OMS de Londres en virus de la gripe circulantes en Europa, los grupos genéticos A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) y A/Hong Kong/5738/2014 (H3N2) presentarían diferencias antigénicas con respecto al virus vacunal A/Texas/50/2012<sup>6</sup>. En España, 207 de 310 virus H3N2 caracterizados hasta ahora (66,8%) pertenecen a alguno de estos grupos. En lo que respecta a los virus de los grupos A/SouthAfrica/3626/2013 y B/Phuket/3073/2013, los estudios realizados no identifican diferencias antigénicas con respecto a los virus vacunales<sup>6</sup>.

El análisis de la susceptibilidad a antivirales inhibidores de la neuraminidasa de los 112 virus estudiados hasta el momento (92 A(H3N2), 2 A(H1N1)pdm09 y 18 B) no ha evidenciado la identificación de virus resistentes a oseltamivir o zanamivir. Por otra parte el Centro de Gripe de la OMS del Hospital Clínic 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 detectó en una muestra no centinela tomada en marzo de 2015 en un paciente del grupo de edad de 15-64 años, que estaba hospitalizado por múltiples complicaciones y al que se había administrado tratamiento con oseltamivir.

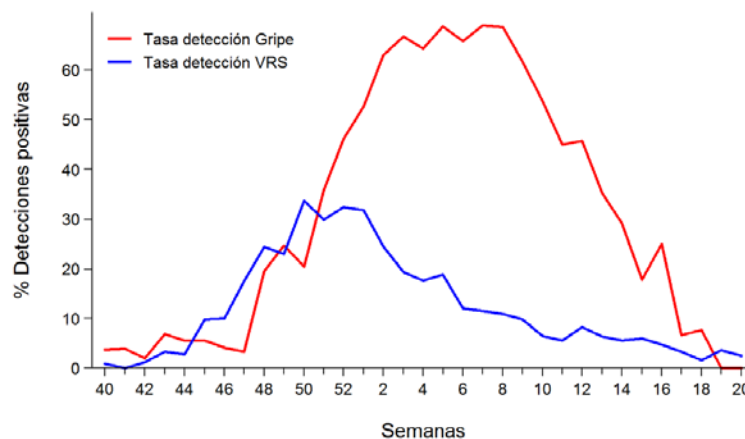
## Brotos

Desde el inicio de la temporada 2014-2015 se han notificado 19 brotes de gripe en ocho CCAA (Andalucía, Aragón, Baleares, Canarias, Castilla La Mancha, Cataluña, Navarra y País Vasco). El 79% de ellos se notificaron entre las semanas 02-07/2015, una vez iniciada la onda epidémica de la temporada. Once brotes se declararon en residencias geriátricas, la mayoría por virus A, siendo el 90% A(H3N2). El 18% de los pacientes (53/297) fueron hospitalizados y 19 fallecieron. Respecto a los ocho brotes que tuvieron lugar en instituciones sanitarias, en seis de ellos se confirmó como agente causal el virus de la gripe A [5 A no subtipado y 1 A(H3N2)] y en dos el virus B.

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

Esta última temporada ha sido la novena 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.

Figura 7. Tasa de detección de virus de la gripe y VRS (%). Temporada 2014-2015. España



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

Desde el inicio de la temporada 2014-2015 se notificaron 2.387 detecciones de VRS procedentes de 14 laboratorios integrados en el SVGE pertenecientes a 13 CCAA: Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Galicia, Murcia, 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 45/2014 hasta la semana 50/2014 en la que se alcanzó una tasa máxima de detección viral del 34% (Figura 7). 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 07/2015, nueve semanas después de que se registrara la máxima intensidad de circulación de VRS.

## 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 en cada temporada y caracterizar los grupos de riesgo para la presentación de las formas graves de la enfermedad. Así mismo, evaluar 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 CGHCG y que son notificados solamente por los hospitales participantes en la misma<sup>7</sup>.

Durante la temporada 2014-2015 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 (44% de la población española).

Las tasas de hospitalización acumuladas de los CGHCG ajustadas por edad se calcularon utilizando como denominador las poblaciones de referencia de los hospitales participantes, mediante el método de estandarización directo, utilizando como población estándar la población española de 2010, calculada según estimaciones inter-censales de la población, tomando como años pivotes los Censo de Población y Vivienda de los años 2001 y 2011 del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Para estimar las tasas específicas de hospitalización acumuladas por grupo de edad, se utiliza la población de referencia de los hospitales participantes por grupos de edad, para aquellas CCAA que disponen de dicha información. Para el resto de CCAA se aplicó la distribución por grupo de edad de la población de cada CA, en el primer año calendario de cada una de las temporadas de gripe analizadas (2010, 2011, 2012, 2013 y 2014, respectivamente), a la población de referencia de los hospitales participantes en la vigilancia de CGHCG de cada una de las CCAA.

Desde el inicio de la temporada hasta la semana 20/2015 (del 11 al 17 de mayo) se notificaron 1.724 CGHCG en 18 CCAA, 33% fueron admitidos en UCI y 16% fallecieron. Del total de pacientes hospitalizados, 54% fueron hombres y 46% mujeres. De las 78 mujeres en edad fértil (15-49 años), 19 (24%) estaban embarazadas (61% en el tercer trimestre de gestación y 33% en el segundo). La mediana de edad de los CGHCG fue de 69 años [rango intercuartílico (RIC): 50-81], concentrándose la mayor proporción de casos en los mayores de 64 años (59%), seguido del grupo de 45-64 años (21%).

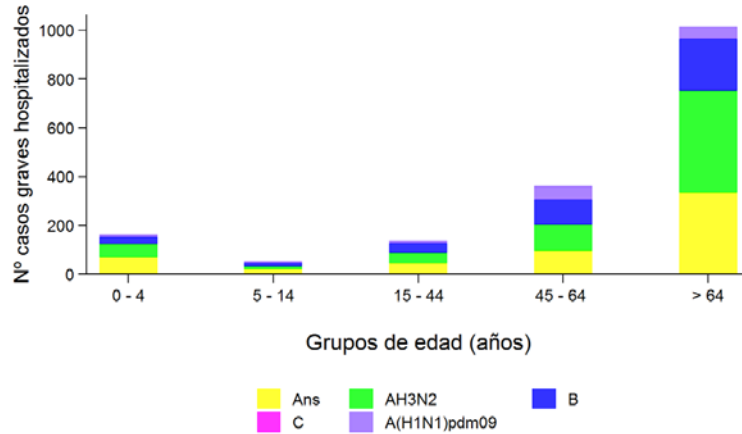
En la figura 8 se muestran las detecciones virales en CGHCG por tipo/subtipo de virus y grupo de edad. En el 76,6% de los pacientes se identificó el virus de la gripe A, en el 23,3% el virus B y en el 0,1% el virus C. De las detecciones A subtipadas (58%), el 83% fueron virus A(H3N2) y el 17% virus A(H1N1)pdm09. Las detecciones por virus A(H1N1)pdm09 se concentraron en mayor proporción en los grupos de 45-64 años (61%), mientras que las detecciones por virus tipo A(H3N2) lo hicieron en los mayores de 64 años (66%).

Presentaron algún factor de riesgo de complicaciones de gripe 1.095 casos (88%), siendo los más frecuentes la enfermedad cardiovascular crónica (34%), la enfermedad pulmonar crónica (29%) y la diabetes mellitus (26%). Como complicaciones más frecuentes, el 73% de los casos presentaron neumonía y el 30% síndrome de distrés respiratorio agudo. Del total de casos hospitalizados, 521 (33%) ingresaron en UCI, una proporción semejante a las registradas en las temporadas 2011-2012<sup>8</sup> y 2013-2014<sup>9</sup> (35%), y menor que en las temporadas 2010-2011<sup>10</sup> (41%) y 2012-2013<sup>11</sup> (43%). Entre los casos que pertenecían a los grupos elegibles para vacunación y se disponía de información, 577 casos



(52%; IC 95%: 49-55) habían recibido la vacuna antigripal de esta temporada. Este porcentaje fue de 22% (IC 95%: 19-25) en la temporada 2010-2011<sup>10</sup>, 47% (IC 95%: 41-52) en la 2011-2012<sup>8</sup>, 29% (IC 95%: 24-36) en la 2012-2013<sup>11</sup> y 33%; IC 95%: 30-45) en la 2013-2014<sup>9</sup>.

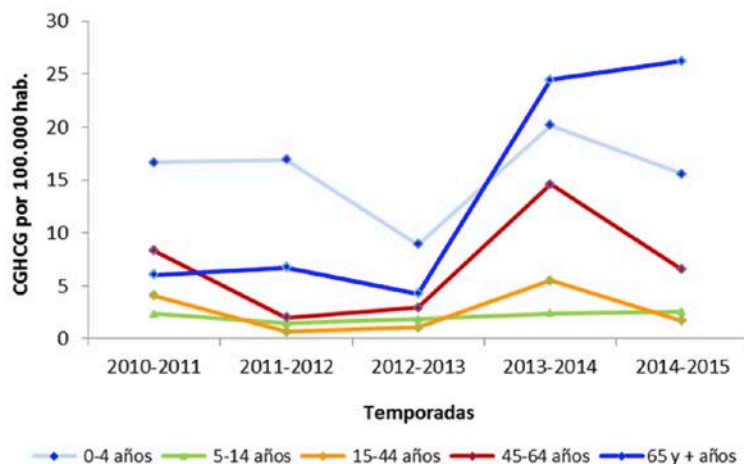
**Figura 8. Detecciones virales por tipo/subtipo en casos graves hospitalizados confirmados de gripe por grupos de edad. Temporada 2014-2015. España**



Fuente: CNE. SVGE. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

En la temporada 2014-2015 la tasa acumulada de hospitalización ajustada por edad fue de 6,46 (IC 95%: 6,12 - 6,79) casos por 100.000 habitantes, semejante a las temporadas 2010-2011<sup>10</sup> y significativamente menor que la pasada temporada 11,53 (IC 95%: 11,09 - 11,99) casos por 100.000 habitantes<sup>9</sup>. En la figura 9 se muestran las tasas acumuladas de hospitalización específicas para cada grupo de edad durante las cinco 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 las últimas dos temporadas (2013-2014 y 2014-2015) en la que las mayores tasas de hospitalización correspondieron a los mayores de 64 años (24,45 y 26,25 casos por 100.000 habitantes, respectivamente). 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 9. Tasas acumuladas de hospitalización de CGHCG por grupo de edad. Temporadas 2010-2011/2014-2015. España**



## Mortalidad relacionada con gripe

### Defunciones en casos graves hospitalizados confirmados de gripe

Desde la semana 40/2014 hasta el final de temporada (semana 20/2015) se registraron 262 defunciones entre los CGHCG en 16 CCAA. El 57% eran hombres y el 43% mujeres, registrándose el mayor número de casos en los mayores de 64 años (80%), seguido del grupo de 45-64 años (18%) y de 15-44 (40%). En el 80% de los casos se confirmó la infección por virus de la gripe A (15% A(H1N1) pdm09 y 85% A(H3N2), entre los subtipados), y en 20% 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.

Según los casos con información disponible, el 97% de los fallecidos presentaban algún factor de riesgo de complicaciones de gripe. Entre los factores de riesgo más frecuentes destacaron la enfermedad cardiovascular crónica (48%), la diabetes (33%) y la enfermedad pulmonar crónica (31%). En la temporada 2014-2015, el 47% de los CGHCG que fallecieron no habían recibido la vacuna antigripal de esta temporada.

La letalidad de la enfermedad grave de gripe en la temporada 2014-2015, estimada en términos de defunciones entre los casos admitidos en UCI y entre el total de los CGHCG fue del 22,3% (IC 95%: 18,7-25,9) y 15,7% (IC 95%: 13,9-17,7), respectivamente. La letalidad en los CGHCG se sitúa en el rango de lo observado en la temporada 2010-11 y por encima de las tres temporadas post-pandémicas intermedias. No encontrándose diferencias significativas por temporada de la letalidad en los CGHCG ingresados en UCI (Tabla 1).

Tabla 1. Letalidad en CGHCG y admitidos en UCI. Temporadas 2010-2011/2014-2015. España

	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015
<b>Letalidad en CGHCG</b> (IC 95%)	12,3 (10,8-14,0)	8,6 (6,6-11,1)	10,5 (8,1-13,4)	11,9 (10,7-13,3)	15,7 (13,9-17,5)
<b>Letalidad en CGHCG admitidos en UCI</b> (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)	22,3 (18,7-25,9)

CGHCG: casos graves hospitalizados confirmados de gripe; IC: intervalo de confianza; UCI: unidad de cuidados intensivos

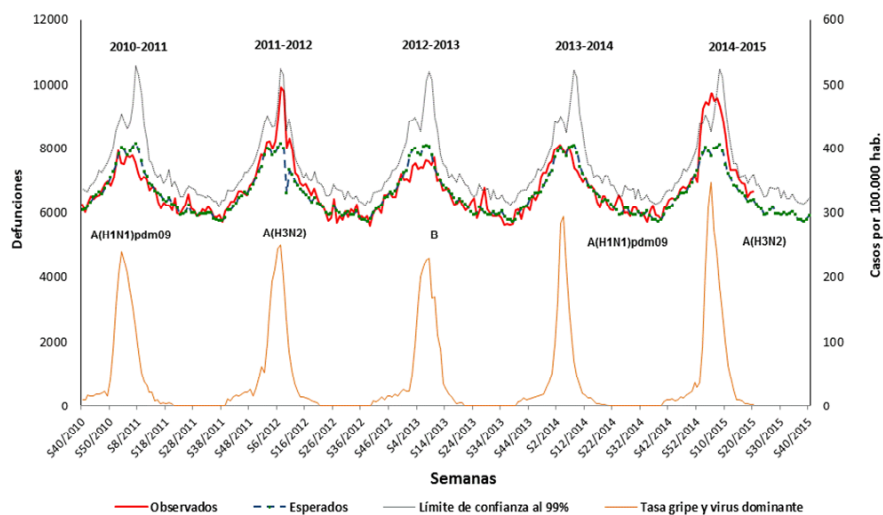
### Excesos de mortalidad diaria por todas las causas

En las epidemias de gripe estacional, las defunciones asociadas a la gripe se han venido estimando de forma indirecta mediante modelos que calculan excesos de defunciones, respecto al nivel basal esperado en periodos de circulación de virus gripales. Durante el invierno 2014-2015 el Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MoMo) en España<sup>12</sup>, gestionado por el CNE desde el año 2004, ha incluido las defunciones diarias por todas las causas registradas en 2.462 registros civiles informatizados, que representan el 81% 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 estima la mortalidad esperada, basado en un modelo restrictivo de medias históricas, e incluye la mortalidad observada desde el 1 de enero 2007 al 31 de diciembre 2012, procedente del Instituto Nacional de Estadística.

La mortalidad general observada desde el inicio de la temporada 2014-2015 se ha mantenido alrededor de lo esperado según los modelos predictivos hasta el inicio del 2015. Desde el inicio del año 2015 hasta la semana 11/2015 se aprecia un exceso de la mortalidad observada por encima de la esperada (Razón de mortalidad: 1,17; IC95%: 1,16-1,18) (Figura 10). Este exceso se concentra fundamentalmente en el grupo de mayores de 64 años, donde se estima un exceso de mortalidad entre el 12% y el 35% del total de defunciones esperadas en este periodo, presentando su máximo en la semana 07/2015.

Por otra parte, el proyecto EuroMoMo (European monitoring of excess mortality for public health action) en el que participan 18 países Europeos, entre ellos España, informó sobre excesos de mortalidad por todas las causas observados en mayores de 64 años, en la mayoría de los países que participan en dicho proyecto, coincidiendo con el aumento de la actividad gripal y la circulación predominante de virus A(H3N2)<sup>13</sup>.

**Figura 10. Mortalidad diaria por todas las causas e incidencia semanal de gripe en el grupo de edad de 15-64 años. España. Hasta semana 20/2015**



### Efectividad vacunal

La efectividad de la vacuna (EV) antigripal en España en la temporada 2014-2015 se ha evaluado con un estudio de casos y controles negativos, en el que los casos son síndromes gripales confirmados por laboratorio y los controles aquellos que han resultado negativos a gripe. Las estimaciones se obtuvieron con dos modelos: el estudio cycEVA (casos y controles Efectividad Vacuna Antigripal), componente español del estudio multicéntrico europeo I-MOVE (Monitoring the influenza vaccine effectiveness in the European Union and European Economic Area), en su séptima edición, y el estudio ScVGE a partir de la información obtenida del ScVGE. El análisis (estimación de OR y EV) se ha realizado con modelos de regresión logística no condicional, ajustando por posibles variables de confusión de la EV antigripal.

Las estimaciones finales de EV antigripal son menores que las observadas en el pico de la epidemia gripal (alrededor del 50%). En la última semana de estudio (semana 16/2015) la EV antigripal fue muy baja frente a virus A(H3N2) y moderada frente a virus B. Los resultados sugieren una posible pérdida de protección vacunal frente a virus A(H3N2) a lo largo de la temporada gripal y con el tiempo desde la vacunación, que comienza a manifestarse tres meses después de la administración de la vacuna. La posible pérdida de EV antigripal frente a virus B es menor y se manifiesta en etapas más tardías de la epidemia<sup>14</sup>.

Los resultados preliminares de EV antigripal en España contribuyeron a la decisión del Comité de selección de cepas vacunales de la OMS en febrero de 2015, sobre las recomendaciones de la vacuna antigripal de la temporada 2015-2016<sup>14,15</sup>.

### Actividad gripal en Europa y el mundo

La temporada de gripe 2014-2015 siguió una presentación típica en el tiempo, en general, en la mayoría de las regiones, con picos de máxima actividad gripal a principios de enero de 2015<sup>16</sup>. Sin embargo la actividad gripal en América del Norte alcanzó el punto máximo de forma más temprana que en la temporada previa.

En general, la intensidad de la actividad gripal fue mayor durante esta temporada en los Estados Unidos de América (EUA) y el Norte Europa en comparación con la pasada temporada, siendo menor en el este de Asia, África del Norte, y Oriente medio. En la mayoría de las regiones hubo un predominio del virus de la gripe A(H3N2), con una circulación de virus de la gripe B que fue aumentando a partir del pico de la onda epidémica. El aumento de la morbilidad y la mortalidad observada en esta temporada con circulación predominante de virus A(H3N2) ha sido similar a temporadas previas, en las que la circulación mayoritaria del virus A(H3N2) ha estado asociada con patrones de enfermedad más grave, especialmente en los adultos  $\geq 65$  años, en comparación con la morbilidad y la mortalidad asociadas con la circulación mayoritaria de virus A(H1N1)pdm09.

En Europa la temporada de gripe en general tuvo una presentación algo más tardía en el tiempo de lo habitual, como lo observado en la temporada 2013-2014 y 2011-2012, y con intensidad más baja que en temporadas previas, excepto en nueve países con una intensidad mayor<sup>17</sup>. En general hubo un predominio de virus A(H3N2), con aumento de las detecciones de virus A(H1N1) pdm09 durante el pico epidémico y de virus B después de éste, a partir de febrero. El virus A(H1N1) pdm09 predominó en Eslovenia y el virus B en Georgia y Ucrania. En general, la temporada 2014-2015 se asoció con un mayor número de casos hospitalizados confirmados de gripe, más ingresos en UCI y muertes que en la temporada previa.

Durante esta temporada, la mayoría de los virus circulantes A(H3N2) diferían del virus de la vacuna antigripal recomendada para el hemisferio norte<sup>6</sup>, lo que podría haber contribuido a la baja efectividad de la vacuna estimada para esta temporada, en comparación con las de temporadas anteriores.

En cuanto al análisis de susceptibilidad a antivirales, muy pocos virus de la gripe circulantes esta temporada han demostrado reducida sensibilidad a los inhibidores de la neuraminidasa.

Los análisis globales y las estimaciones de mortalidad y morbilidad siguen siendo un reto, puesto que la mayor parte de la información procede de países de renta elevada.

## Discusión

La temporada 2014-2015 ha sido la segunda temporada de gripe post-pandémica en la que ha circulado de forma mayoritaria el virus A(H3N2). La intensidad de la actividad gripal fue moderada y la presentación y duración de la onda epidémica se pueden considerar dentro de lo esperado<sup>4</sup>. Sin embargo, esta temporada se ha registrado la mayor tasa global de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad desde la temporada 2004-2005, exceptuando la pandemia de 2009-2010, lo que sugiere que esta temporada ha habido mayor transmisión del virus en la comunidad, con la consiguiente carga de enfermedad.

Durante el periodo estival de la inter-temporada 2014, en la que se mantuvo la vigilancia virológica no centinela, se registró una circulación mayoritaria de virus de la gripe A(H3N2), con una menor contribución de virus B<sup>8</sup>, lo que resultó ser una predicción bastante cercana del patrón de circulación que se registraría durante la temporada gripal 2014-2015. Las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe se han registrado en el grupo de 5-14 años, a diferencia de las dos temporadas previas<sup>9,11</sup>, en las que éstas se registraron en el grupo de 0-4 años.

Como en las últimas dos temporadas (2012-2013 y 2013-2014)<sup>9,11</sup>, durante el periodo epidémico se ha mantenido una intensidad de la circulación viral superior al 50%. El alto nivel de transmisión del virus en dicho periodo se ha visto reflejado en una elevada tasa de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad registrada durante esta temporada. El virus de la gripe A(H3N2) ha circulado de forma dominante durante la mayor parte del periodo epidémico, pero una vez que la onda inició su fase de descenso, el virus que circuló de forma predominante hasta el final de temporada, con mayores tasas de detección viral, fue el virus B. Este mismo patrón se ha observado durante esta temporada en Europa, Canadá y EUA<sup>17,18,19</sup>.

A lo largo de la temporada se ha registrado un número mayor de brotes de gripe que en las últimas dos temporadas<sup>9,11</sup>, y se han localizado fundamentalmente en residencias geriátricas, como en la temporada 2011-2012<sup>8</sup> cuando circuló de forma casi exclusiva el virus A(H3N2). Una situación similar a la registrada esta temporada en Canadá donde se han notificado un número de brotes en

residencias de cuidados de larga estancia muy por encima del observado en el mismo periodo en temporadas previas<sup>18</sup>.

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 gripe<sup>20</sup>. También en esta 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.

La vacuna antigripal de la temporada ha demostrado una baja protección frente a los virus A(H3N2) que han circulado esta temporada. Los resultados finales del estudio cycEVA 2014-2015 mostraron una EV antigripal en España nula frente a virus A(H3N2), y moderada frente a virus B. Esta baja EV frente a virus A(H3N2) podría estar relacionada con las diferencias genéticas encontradas en las dos terceras partes de virus A(H3N2) caracterizados durante esta temporada con respecto al virus vacunal<sup>6</sup>. No obstante, como en EUA<sup>21</sup>, se continuó recomendando la vacuna antigripal de la temporada para los grupos de riesgo, por el posible efecto protector frente a los virus A(H3N2) circulantes que no mostraron diferencias antigénicas respecto al virus vacunal, y frente a los virus B que circularon mayoritariamente al final de la temporada. Por otra parte, estimaciones bajas de EV antigripal frente a infección confirmada por laboratorio pueden dar lugar a un impacto considerable en reducción de hospitalizaciones y mortalidad atribuible a gripe en personas a riesgo de complicaciones importantes por gripe<sup>22</sup>.

La presentación en el tiempo de los CGHCG notificados durante esta temporada ha coincidido con la onda estacional de gripe en España. En dicho periodo se notificaron el 86% de los casos registrados<sup>23</sup>. Al igual que ocurrió durante la temporada 2011-2012, en la que circuló mayoritariamente el virus A(H3N2)<sup>8</sup>, se ha registrado un alto porcentaje de formas graves en mayores de 64 años (59%). A diferencia de ésta, sólo un 10% de los casos se produjo en menores de 5 años vs 28% en la temporada 2011-2012. Sin embargo, cuando se estiman las tasas de hospitalización se observa que las diferencias en los menores de 5 años desaparecen entre ambas temporadas, mientras que se obtuvieron máximas tasas de hospitalización en mayores de 64 años en la última temporada 2014-2015, mayor incluso que en la temporada previa 2013-2014, donde se pudo producir una sobre notificación de CGHCG por una amplia difusión mediática en el inicio de la epidemia gripal<sup>9</sup>. Una mayor tasa de hospitalización en mayores de 64 años se describió también en esta temporada en EUA<sup>19</sup>, en contraste, la temporada 2010-2011, en la que predominó el virus A(H1N1)pdm09, la mayor proporción de CGHCG se concentró en los adultos de 15-64 años<sup>10</sup>.

Desde que se inició la vigilancia de CGHCG durante la pandemia de 2009, ésta ha sido la segunda temporada de gripe con mayores tasas globales acumuladas de hospitalización, después de la temporada 2013-2014, en la que se registraron las mayores tasas acumuladas de hospitalización por gripe confirmada. Las diferencias con respecto a la temporada previa podrían estar relacionadas, por una parte, por la alerta surgida en España por el aumento de notificación de CGHCG, poco antes del pico epidémico de pasada temporada, y por otra con la circulación mayoritaria de virus A(H1N1)pdm09 y la importante contribución de virus A(H3N2) durante la temporada 2013-2014<sup>9</sup>.

En consonancia con una mayor afectación de CGHCG en >64 años, el 88% de los pacientes presentaba factores de riesgo de complicaciones de gripe, y entre estos se identificaron como factores de riesgo más frecuentes la enfermedad pulmonar crónica, la enfermedad cardiovascular crónica y la diabetes, de forma similar a lo observado en el resto de temporadas post-pandémicas.

Durante la temporada 2014-2015 casi la mitad de los pacientes hospitalizados con gripe confirmada por laboratorio y susceptibles de ser vacunados no habían recibido la vacuna antigripal de la temporada, a pesar de que se tiene constancia, por estudios realizados en nuestro entorno, de que la vacuna antigripal podría prevenir la hospitalización por gripe en población de riesgo<sup>24,25</sup>.

La infección gripal en la temporada 2014-2015, en términos de letalidad en CGHCG, se podría considerar una de las de mayor gravedad desde la pandemia de 2009, al presentar unas tasas de letalidad estadísticamente superiores a las de las temporadas previas. Sin embargo no se encontraron diferencias significativas en la letalidad de los CGHCG admitidos en la UCI.

El exceso de mortalidad por todas las causas detectado desde el inicio del 2015 por el sistema MoMo se ha mantenido durante los meses de enero y febrero, coincidiendo con el periodo de máxima transmisión de virus gripales y ha afectado fundamentalmente a los mayores de 64 años. Estos datos son consistentes con una mayor afectación de enfermedad grave observada en los adultos de esa edad,

en una temporada en la que ha predominado el virus A(H3N2). Sin embargo esta interpretación debe realizarse con cautela porque muchos otros factores también podrían jugar un importante papel en los excesos de mortalidad observados. También en el invierno del 2012 en España se observaron excesos de mortalidad que coincidieron en el tiempo con una actividad epidémica de gripe A(H3N2) y una ola de bajas temperaturas<sup>26</sup>.

Los resultados obtenidos de la vigilancia de CGHCG y en el resto de sistemas que se integran en el SVGE, sugieren que la epidemia gripal 2014-2015 se podría considerar una de las de mayor gravedad de las últimas temporadas tras la pandemia de 2009, fundamentalmente en mayores de 64 años, por presentar las mayores tasas de hospitalización y letalidad de la infección en los CGHCG de este grupo de edad de las últimas temporadas, y por el exceso de mortalidad por todas las causas registrado desde el inicio del año 2015.

## Conclusiones

La temporada 2014-2015 ha sido la segunda temporada de gripe post-pandémica en la que ha circulado de forma mayoritaria el virus A(H3N2), y circulación predominante de virus B al final del periodo epidémico.

Es una temporada que se ha caracterizado por registrar las mayores tasas globales de incidencia acumulada ajustada por edad desde la temporada 2004-2005, exceptuando la pandemia de 2009-2010, y por la elevada circulación viral mantenida durante todo el periodo epidémico.

Se puede considerar una temporada estacional de gripe de gravedad moderada, especialmente para los mayores de 64 años, por ser el grupo de edad en el que se registraron las mayores tasas de hospitalización acumulada desde la pandemia y mayor letalidad entre los CGHCG. Además se identificó un exceso de mortalidad por todas las causas por encima de la esperada, coincidiendo con el periodo de máxima transmisión del virus de la gripe en la comunidad, si bien factores ambientales y de otros ámbitos podrían haber contribuido a este efecto.

Aunque los resultados sobre la EV antigripal frente a infección confirmada por A(H3N2) durante la temporada 2014-2015 en España no han sido óptimos, la vacuna pudo seguir protegiendo frente a infección por virus A(H3N2) no discordantes con la cepa vacunal y frente a los virus B que circularon mayoritariamente al final de la temporada, reduciendo las hospitalizaciones y mortalidad atribuible a gripe en personas a riesgo de complicaciones por gripe.

## Referencias

1. World Health Organization. Review of the 2014 winter influenza season, southern hemisphere. Weekly epidemiological record 2014; 89(48):529-5442 Disponible en: <http://www.who.int/wer/2014/wer8948.pdf?ua=1>
2. World Health Organization 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](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/90443/E92738.pdf)
3. Vega T, Lozano J, Meerhoff T, Snacken R, Beauté J, Jorgensen P, Ortiz De Lejarazu R, Domegan L, Mossong J, Nielsen J, Born R, Larrauri A, Brown C. Influenza surveillance in Europe. Influenza surveillance in Europe. Comparing intensity levels calculated using the Moving Epidemic Method. Influenza Other Respir Viruses. 2015 Sep;9(5):234-46. doi: 10.1111/irv.12330
4. 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/>
5. Gomez-Barroso D, Martinez-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=1bde46dcbdfb9e07d36ebf438633b36>

6. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014-2015 northern hemisphere influenza seasons. February 2014. Disponible en: [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201402\\_recommendation.pdf?ua=1](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201402_recommendation.pdf?ua=1)
7. 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](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Guia_procedimientos_vigilancia_gripe_8octubre2014.pdf)
8. 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>
9. Delgado-Sanz C, Jiménez-Jorge S, Pozo F, Gómez-Barroso D, León-Gómez I, de Mateo S, Larrauri A. en representación del Sistema de Vigilancia de Gripe en España. Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2013-2014 (desde la semana 40/2013 hasta la semana 20/2014). Bol Epidemiol Semanal 2014; 22(12):146-166. Disponible en: <http://revista.isciii.es/bes/article/view/894/1077>
10. 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)
11. 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>
12. León Gómez I, Flores Segovia VM, Jiménez Jorge S, Larrauri Cámara A, Palmera Suárez R, Simón Soria F. 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)
13. Mølbak K *et al.* Excess mortality among the elderly in European countries, December 2014 to February 2015. Euro Surveill. 2015;20(11):pii=21065. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V20N11/art21065.pdf>
14. Centro Nacional de Epidemiología. Efectividad de la vacuna antigripal 2014-15 en España. Julio de 2015. Documento interno ISCIII-MSSSI
15. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2015-2016 northern hemisphere influenza season (February 2015). Disponible en: [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201502\\_recommendation.pdf?ua=1](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201502_recommendation.pdf?ua=1)
16. World Health Organization. Review of the 2014-2015 Influenza season in Northern Hemisphere. Weekly Epidemiological Record 2015; 90(23): 281-296). Disponible en: <http://www.who.int/wer/2015/wer9023.pdf?ua=1>
17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)- WHO Regional Office for Europe/ Europe weekly influenza update. Flu News Europe. Disponible en: <http://www.flunewseurope.org/>
18. Public Health Agency of Canada. FluWatch report: May 17 to May 23, 2015 (Week 20). Disponible en: [http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/14-15/w20\\_15/assets/pdf/fw2015-20-eng.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/14-15/w20_15/assets/pdf/fw2015-20-eng.pdf)
19. Appiah GD *et al.* Influenza Activity - United States, 2014-15 Season and Composition of the 2015-16 Influenza Vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015 Jun 5;64(21):583-90. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6421.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. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2334-6-128.pdf>
21. Centers for Disease Control and Prevention. CDC presents updated estimates of flu vaccine effectiveness for the 2014-2015 season. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/news/updated-vaccine-effectiveness-2014-15.htm>
22. Castilla J, Guevara M, Martínez-Baz I *et al.* Enhanced Estimates of the Influenza Vaccination Effect in Preventing Mortality: A Prospective Cohort Study. Medicine (Baltimore) 2015 July;94(30):e1240.
23. Instituto de Salud Carlos III. Informe semanal de Vigilancia de la Gripe en España. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Semana 20/2015. Nº 436. 21 de mayo de 2015. Disponible en: <http://www.isciii.es/>

- ISCI/III/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-gripe/fd-informes-semanales-vigilancia-gripe/pdf\_2014-2015/grn202015.pdf
24. Castilla J *et al.* Vaccine effectiveness in preventing influenza hospitalizations in Navarre, Spain, 2010–2011: Cohort and case–control study. *Vaccine* 30 (2012) 195– 200. Disponible en: [http://ac.els-cdn.com/S0264410X11017919/1-s2.0-S0264410X11017919-main.pdf?\\_tid=fe03d166-4661-11e5-b632-00000aacb360&cdnat=1439982419\\_167d284c471ebab3a17432c334c17b59](http://ac.els-cdn.com/S0264410X11017919/1-s2.0-S0264410X11017919-main.pdf?_tid=fe03d166-4661-11e5-b632-00000aacb360&cdnat=1439982419_167d284c471ebab3a17432c334c17b59)
  25. Puig-Barbera J, Mira-Iglesias A, Tortajada-Girbes M, Lopez-Labrador FX, Belenguer-Varea A, Carballido-Fernandez M, *et al.* Effectiveness of Influenza vaccination programme in preventing hospital admissions, Valencia, 2014/15, early results. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.eu/ViewArticle.aspx?ArticleId=21044>. *Eurosurveillance* 2015;20(8):pii=21044 2015 Feb 26.
  26. León-Gómez I, *et al.* Exceso de mortalidad relacionado con la gripe en España en el invierno de 2012. *Gac Sanit.* 2015 Jul-Aug;29(4):258-65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2015.01.011>