

BOLETÍN *epidemiológico* SEMANAL

Semanas 15-16-17-18

Del 11/04/2016 al 08/05/2016 ISSN: 2173-9277
2016 Vol. 24 nº 5 / 60-84 ESPAÑA



SUMARIO

Vigilancia de la gripe en España Temporada 2015-2016 (desde la semana 40/2015 hasta la semana 20/2016)	60
--	----

VIGILANCIA DE LA GRIPE EN ESPAÑA. TEMPORADA 2015-2016 (DESDE LA SEMANA 40/2015 HASTA LA SEMANA 20/2016)

Jesús Oliva Domínguez¹, Concha Delgado-Sanz¹, Francisco Pozo², Diana Gómez-Barroso¹, Inmaculada León³, Alin Gherasim¹, Inmaculada Casas², Salvador de Mateo¹, Amparo Larrauri¹ y el Sistema de Vigilancia de Gripe en España⁴.

¹ Grupo de Vigilancia de Gripe. Área de Vigilancia en Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. 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, (Majadahonda, Madrid).

³ Grupo de Monitorización de la Mortalidad Diaria. Área de Vigilancia en Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

⁴ 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 2015-16 fue baja y asociada a una circulación mayoritaria de virus de la gripe A(H1N1)pdm09, con una creciente contribución de virus de la gripe B a medida que ha ido avanzando la temporada. La epidemia gripal se inició de forma tardía, presentando posteriormente una onda epidémica atípica, con una meseta de incidencia de gripe estable durante varias semanas consecutivas y una duración total en el rango de las 10 temporadas previas. Los menores de 15 años fueron el grupo de edad más afectado, con mayores tasas de incidencia acumulada en el grupo de 0-4 años. Se notificaron 12 brotes confirmados de gripe en siete CCAA. El 92% de los brotes se asoció a virus tipo A (siete A(H1N1)pdm09, 3 ANS y uno A(H3N2)) todos ellos en centros sanitarios, geriátricos o instituciones de larga estancia.

De las 2.716 detecciones centinela identificadas a lo largo de la temporada, el 66% fueron virus de la gripe A, 98% de A(H1N1)pdm09, entre los subtipados. A nivel global se puede distinguir una primera onda de circulación de virus A(H1N1)pdm09 y posteriormente otra con circulación de virus B. En las redes centinela con picos de intensidad gripal más tempranos se ha observado una mayor contribución de virus A(H1N1)pdm09, mientras que en aquellas con periodos epidémicos más tardíos se observó una mayor contribución de virus B. La caracterización genética de los virus circulantes esta temporada indicó que todos aquellos virus A(H1N1) caracterizados eran semejantes a A/SouthAfrica/3626/2013, todos los virus A(H3N2) eran semejantes a A/HongKong/4801/2014 y la práctica totalidad (96%) de virus de la gripe B eran semejantes a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria).

Se notificaron 3.101 casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG) en 19 CCAA, de los que 1.071 (35%) fueron admitidos en UCI y 352 (11,4%) fallecieron. La mayor proporción de casos se concentró en los mayores de 64 años (40%), seguido del grupo de 45-64 años (33%). Las mayores tasas de hospitalización se observaron en los mayores de 64 años y en el grupo de 0 a 4 años. En el 85% de los casos se confirmó el virus de la gripe tipo A, siendo el 98% de los subtipados A(H1N1)pdm09. El 75% de los CGHCG presentó algún factor de riesgo de complicaciones de gripe. El 64,5% de los pacientes pertenecientes a grupos donde estaba recomendada la vacunación, no habían recibido la vacuna antigripal de esta temporada.

Las defunciones en casos graves hospitalizados confirmados de gripe se concentraron fundamentalmente en los mayores de 64 años (59%) y el 88% de los casos fatales presentó algún factor de riesgo de complicaciones. El 59% de los pacientes recomendados de vacunación no habían recibido la vacuna antigripal de esta temporada. La letalidad observada en términos de defunciones entre CGHCG fue inferior a la temporada previa, y similar a las anteriores. El sistema MOMO (Monitorización de la mortalidad diaria) estimó un exceso de mortalidad por todas las causas en las semanas 9, 11, 13 y 14/2016 que se concentró en el grupo de 15 a 64 años. Excesos similares se han informado en varios países europeos.

Abstract

Influenza activity in Spain during the 2015-16 season was low and dominated by influenza A(H1N1)pdm09 virus circulation, with an increasing contribution from B virus as the season progressed. Influenza epidemic had a late time presentation, showing an atypical epidemic wave afterwards, with a stable incidence plateau for several consecutive weeks. The total duration was in the range of the previous 10 seasons. Children under 15 years old have been the most affected with higher rates of cumulative incidence in 0-4 age group. Twelve laboratory-confirmed influenza outbreaks were reported in seven autonomous regions (AR), 92% of them associated with type A virus (seven A(H1N1)pdm09, 3 A not subtyped and one A (H3N2), all in health centers, nursing homes or long-stay institutions.

Of the 2,716 specimens from sentinel sources tested positive for influenza virus throughout the season, 66% were influenza A virus, with A(H1N1)pdm09 representing 98% of those subtyped. Globally, a first wave associated with A(H1N1)pdm09 can be distinguished, and then another associated with B virus. In those sentinel networks with early intensity peak, a greater contribution of virus A (H1N1) pdm09 has been observed, while those with later epidemic periods were associated with greater contribution of B virus. All A(H1N1)pdm09 virus genetically characterized have been similar to A/SouthAfrica/3626/2013, all A(H3N2) were similar to A/HongKong/4801/2014 and almost all (96%) of influenza B viruses were similar to B/Brisban /60/2008 (Victoria lineage).

A total of 3,101 severe hospitalized laboratory-confirmed influenza cases (SHCIC) were reported in 19 AR, of which 1,071 (35%) were admitted to ICU and 352 (11.4%) died. The highest percentage of SHCIC occurred over 64 years (40%), followed by the 45-64 age group (33%). The highest hospitalization rates were observed over 64 years and in the group of 0-4 years. The 85% of SHCIC were associated with influenza A virus, and the vast majority of the subtyped A viruses (98%) were A(H1N1)pdm09. Seventy-five percent had underlying conditions and 64.5% had not received a seasonal influenza vaccine.

Most of the deaths of SHCIC (59%) were in adults over 64 years old. Eighty-eight percent had underlying conditions and 59% of patients with recommended vaccination condition had not received a seasonal influenza vaccine. MOMO system (Monitoring daily mortality) estimated an excess mortality from all causes in weeks 9, 11, 13 and 14/2016 which focused on the group of 15-64 years. Similar excesses have been reported in several European countries.

Introducción

La epidemia gripal del invierno de 2015 en el hemisferio sur estaba próxima a su finalización en septiembre. Como viene siendo habitual, la información derivada de ella constituyó el punto de partida para la vigilancia de gripe al inicio de la temporada 2015-16 en el hemisferio norte¹. Las

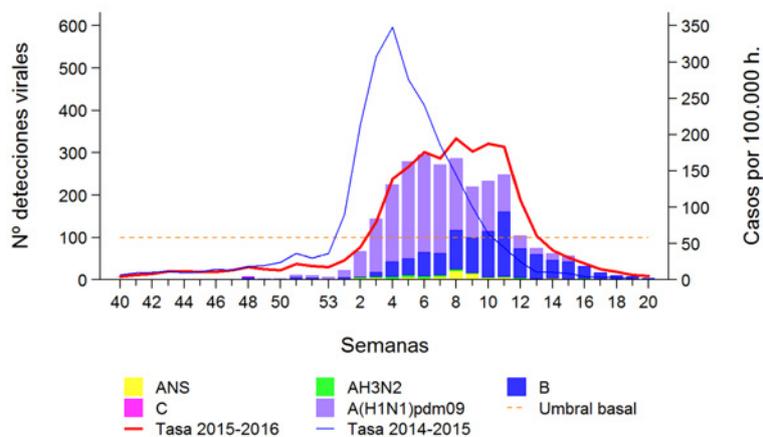
características epidemiológicas y virus predominantes en el invierno de 2015 del hemisferio sur variaron según las distintas regiones: en la zona tropical y subtropical de América Central y Sudamérica la intensidad fue similar o más baja que en 2014, predominando A(H3N2) a excepción de Cuba y República Dominicana, donde predominó A(H1N1)pdm09; en Sudáfrica la temporada comenzó en mayo, alcanzó su pico en junio y mantuvo una actividad baja durante el mes de septiembre. El virus predominante fue el A(H1N1)pdm09; en Australia y Nueva Zelanda la temporalidad fue similar a temporadas anteriores, con gran parte de la actividad gripal entre mayo y septiembre y un pico en agosto. El virus tipo B fue el predominante en Australia, y co-circuló en proporciones similares con el virus tipo A en Nueva Zelanda. No se observaron cambios genéticos o antigénicos importantes en los virus circulantes, y la mayoría de los virus caracterizados fueron similares a las cepas incluidas en la vacuna para el hemisferio sur de 2015. Siguiendo las recomendaciones de la OMS², en el hemisferio norte se mantuvo la vigilancia nacional e internacional de la gripe ante el inicio de la nueva temporada 2015-16, con el objetivo de caracterizar de forma oportuna la circulación de los virus gripales, su difusión e impacto entre la población.

Este documento describe la evolución de la actividad gripal en España durante la temporada 2015-16, 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).

Redes centinela

El nivel de intensidad de la actividad gripal registrado en España, desde el inicio de la temporada 2015-16 hasta la semana 20/2016 (del 16 al 22 de mayo) fue baja y asociado a una circulación mayoritaria de virus de la gripe A(H1N1)pdm09, con una creciente contribución de virus de la gripe B a medida que ha ido avanzando la temporada (Figura 1).

Figura 1. Tasa de incidencia semanal de gripe y número de detecciones virales. Temporada 2015-16. Sistemas centinela. España



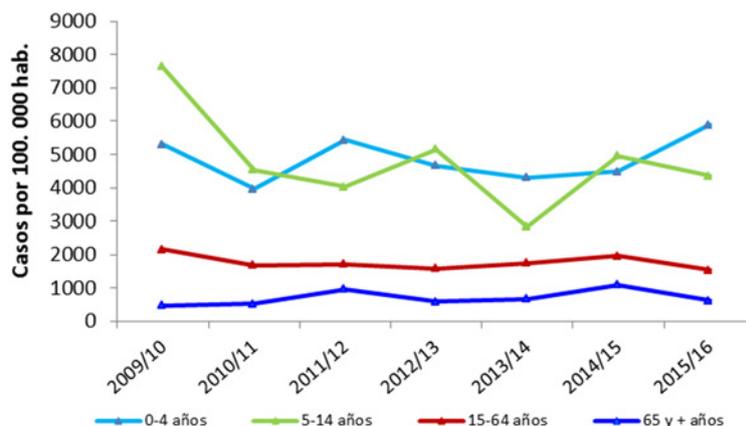
Fuente: CNE.ScVGE. La temporada 2014-2015 se representa con semana 53 (correspondiente a la semana 01/2015) para facilitar la comparación gráfica.

A nivel global la tasa de incidencia de gripe notificada superó el umbral basal establecido para esta temporada (57,8 casos por 100.000 habitantes) en la semana 03/2016. Posteriormente se observó una meseta de incidencia de gripe estable desde la semana 4/2016 hasta la semana 12/2016, alcanzando la máxima incidencia en la semana 08/2016 (del 22 al 28 de febrero) con 195,17 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 14/2016. El umbral epidémico basal para la temporada 2014-2015 ha sido estimado mediante el modelo de epidemias móviles MEM³ propuesto por el ECDC para la estandarización del inicio de la epidemia gripal.

La tasa global de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad en la última temporada (2015-16) fue de 2.004,16 (IC 95%: 1.974,17-2.034,16) casos por 100.000 habitantes. Por grupos de edad, las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe se observaron en el grupo de 0-4 años (5.886,82

casos/100.000 habitantes)(Figura 2). Le sigue el grupo de 5-14 años (4.362,50 casos/100.000 habitantes). En los grupos de 15-64 años y mayores de 64 años, las tasas de incidencia acumulada de gripe fueron 1.538,37 y 623,29 casos/100.000 habitantes respectivamente.

Figura 2. Tasas de incidencia acumulada de gripe por grupos de edad y temporada. Temporadas 2009-10 / 2015-16. Sistemas centinela. España



Fuente: Sistema de Vigilancia de Gripe en España.

La evolución en el tiempo de la onda epidémica ha sido muy heterogénea geográficamente a lo largo del territorio vigilado, habiéndose observado el pico de máxima incidencia gripal entre las semanas 4/2016 y 11/2016 dependiendo de la red centinela: las redes del norte peninsular (Asturias, Cantabria, Castilla y León, Navarra y País Vasco) y Canarias, entre las semanas 4 y 6/2016; las redes centinela de Andalucía, Extremadura, La Rioja y Melilla en la semana 8/2016 y, finalmente, las redes del litoral mediterráneo y este peninsular (Aragón, Baleares, Castilla La Mancha, Cataluña y Comunitat Valenciana), así como Madrid y Ceuta, han alcanzado su pico en las semanas de 9-11/2016. La mayoría de las redes centinela señalaron un nivel medio en la semana de máxima actividad gripal, si bien se observaron diferencias en Aragón y la Comunitat Valenciana, con un nivel alto de intensidad gripal, y en Andalucía, Asturias, Castilla y León y Extremadura, que notificaron un nivel bajo de actividad en el pico de la epidemia. En cuanto a la difusión de la enfermedad, en la semana de máxima actividad gripal se ha registrado un nivel de difusión epidémico en todo el territorio sujeto a vigilancia excepto en Ceuta, con un nivel local de difusión.

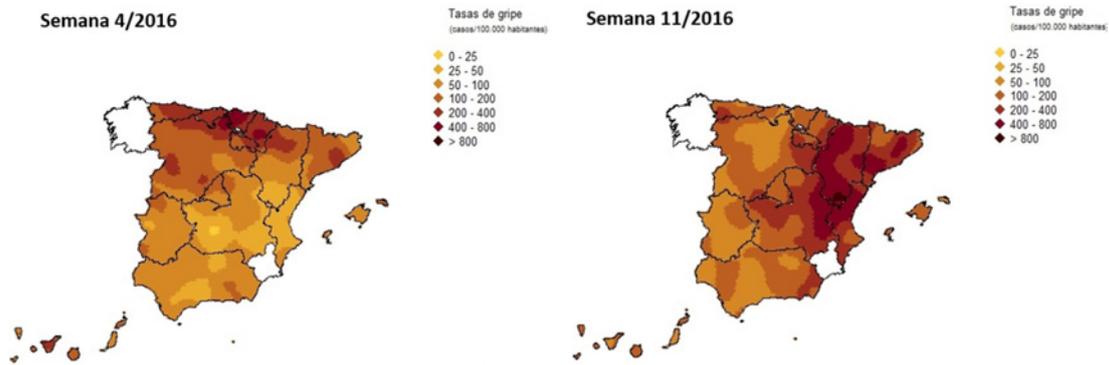
El virus de la gripe A(H1N1)pdm09 circuló de forma predominante en 11 CCAA, y co-circuló con el virus de la gripe B en Andalucía, Aragón, Baleares, Canarias, Cataluña y Comunitat Valenciana, siendo B mayoritario en las dos últimas, y A(H1N1)pdm09 en el resto. A nivel nacional se señaló un nivel de intensidad de la actividad gripal bajo y una difusión epidémica de la enfermedad en el acmé de la onda epidémica, con una circulación mayoritaria de virus A(H1N1)pdm09.

Difusión geográfica de la incidencia de gripe

Durante la temporada 2015-16 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 la gripe en España (ScVGE), mediante un modelo mixto de regresión de Poisson Bayesiano⁴.

La evolución de la difusión geográfica de la gripe en España durante esta última temporada se resume en los mapas incluidos en la figura 3. El incremento de la incidencia gripal empezó en la región noroeste peninsular y se desplazó hacia el noreste y sureste a lo largo de la temporada. Posteriormente, a partir de la semana 8/2016 se ha observado una intensificación de la actividad gripal en el noreste peninsular que se ha desplazado por el este peninsular y Baleares. En la semana 4/2016 se observó una mayor actividad gripal en las comunidades de Asturias, Cantabria, País Vasco y Navarra, así como en Canarias (Figura 3a), mientras que en la semana 11/2016 (Figura 3b), la mayor actividad gripal se identificó en zonas de las comunidades de Aragón, Cataluña, Castilla La Mancha, Comunitat Valenciana y Baleares⁵.

Figura 3. Evolución de la difusión geográfica de la incidencia de gripe. Temporada 2015-16. Sistemas centinela. España

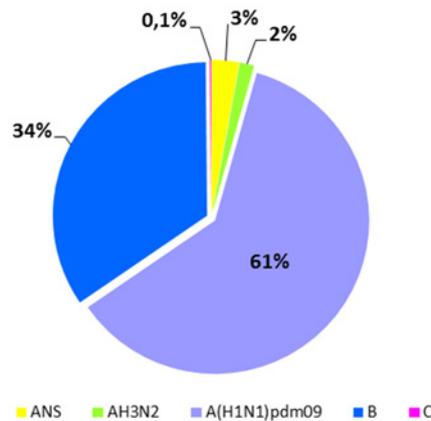


Fuente: CNE Sistema centinela de Vigilancia de Gripe en España.

Información virológica

En la temporada 2015-16 se notificaron al SVGE un total de 8.390 detecciones de virus de la gripe, de las que el 32% procedían de fuentes centinela. De las 2.716 detecciones centinela, 1.777 (65,5%) fueron virus de la gripe A, 935 (34,4%) virus tipo B y 4 (0,1%) virus tipo C. De los 1.699 (96%) virus de la gripe A subtipados, 1.658 (98%) fueron virus A(H1N1)pdm09 (Figura 4). Además se notificaron 5.674 detecciones procedentes de fuentes no centinela (69,4% A, 30,5% de B, y 0,1% C). Entre los subtipados (86%), el 97% fueron A(H1N1)pdm09.

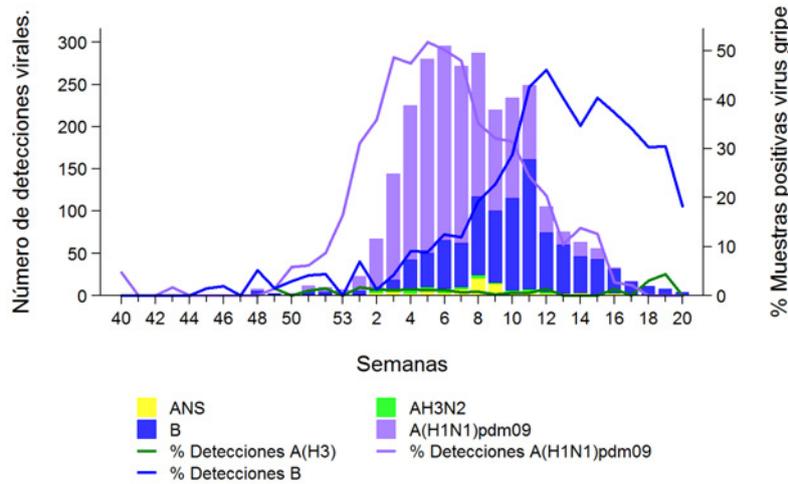
Figura 4. Detecciones centinela de virus de la gripe por tipo/subtipo de virus. Temporada 2015-16. España



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

A nivel nacional, la actividad gripal de la temporada 2015-16 en España se ha asociado a una circulación predominante de virus A(H1N1)pdm09, sobre todo al principio de la onda epidémica, con una contribución creciente de virus B, principalmente a partir del pico epidémico, que dio lugar a un cambio en el patrón de circulación viral en las últimas semanas de la temporada (Figura 4). La estimación del porcentaje semanal de positividad por tipo/subtipo de virus permite observar una primera onda de circulación de virus A(H1N1)pdm09 y posteriormente otra de virus B. A partir de la semana 50/2015 el virus que circuló de forma mayoritaria fue el virus A(H1N1)pdm09, alcanzó la máxima tasa de detección viral en la semana 05/2016, descendiendo a partir de entonces. Desde la semana 10/2016 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 2015-16. España

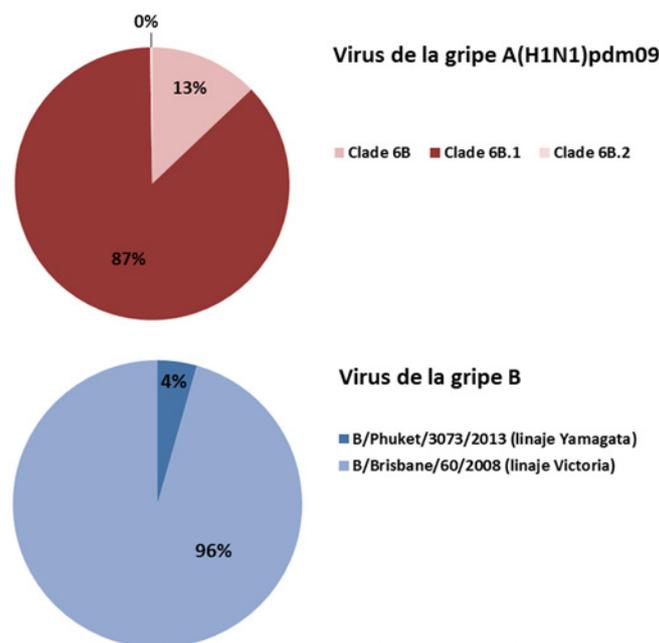


Fuente: CNE. Sistema centinela de Vigilancia de Gripe en España.

En las redes centinela con picos de intensidad gripal más tempranos se ha observado una mayor contribución del virus A(H1N1)pdm09, mientras que en aquellas con periodos epidémicos más tardíos, se ha podido notar una mayor contribución del virus B. El porcentaje de positividad de las muestras centinelas ha estado por encima del 40% de la semana 1/2016 a la 16/2016.

Basándose en el estudio de la hemaglutinina, el Centro Nacional de Microbiología ha caracterizado genéticamente 420 virus de la gripe A(H1N1), todos ellos semejantes a A/SouthAfrica/3626/2013, 37 virus A(H3N2), todos ellos semejantes a A/HongKong/4801/2014, y 91 virus de la gripe B, 4 de ellos semejantes a la cepa vacunal B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata) y los 87 restantes (96%) semejantes a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria). El 87% de los virus A(H1N1)pdm09 caracterizados genéticamente pertenecían al grupo genético 6B.1 (Figura 6).

Figura 6. Caracterizaciones genéticas de detecciones de virus de la gripe. Temporada 2015-16. España



Fuente: Sistema de Vigilancia de la Gripe en España.

El análisis de inhibición de la hemaglutinación de 95 virus de la gripe A(H1N1), aislados en cultivo celular, ha demostrado semejanza antigénica con el virus vacunal A/California/07/2009. En el

caso del virus de la gripe B, el análisis de 6 virus ha demostrado semejanza antigénica con el virus B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), distinto de la cepa vacunal perteneciente al linaje Yamagata. El análisis de la susceptibilidad a antivirales inhibidores de la neuraminidasa de 83 de los virus AH1N1 ha permitido la detección de dos virus resistentes a oseltamivir y sensibles a zanamivir (presencia de la mutación H275Y en el gen de la neuraminidasa) en pacientes ingresados y tratados previamente con oseltamivir. Ninguno de los virus AH3N2 (1) o virus de la gripe B (18) analizados ha evidenciado la identificación de mutaciones de resistencia a oseltamivir o zanamivir.

Brotos

Desde el inicio de la temporada 2015-16 se han notificado 12 brotes de gripe en siete CCAA (Andalucía, Aragón, Castilla y León, Cataluña, Ceuta, Navarra y País Vasco). El primero tuvo lugar en la semana 48/2015, y el último en la 20/2016. Cuatro tuvieron lugar en instalaciones sanitarias (uno asociado a A(H1N1)pdm09 y los otros tres a ANS); cuatro en instituciones de cuidados de larga estancia (los cuatro asociados al virus de la gripe A(H1N1)pdm09); tres en residencias de ancianos (dos asociados a A(H1N1)pdm09 y el otro a A(H3N2)); y uno en una guardería (asociado a virus tipo B). El 17% de los pacientes (50/291) fueron hospitalizados y 6 fallecieron.

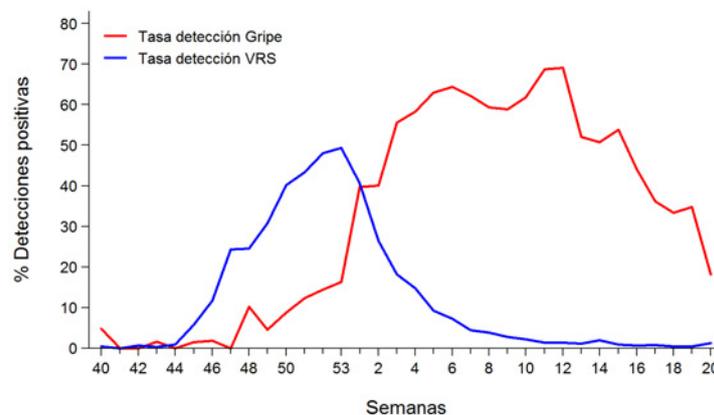
Vigilancia no centinela del Virus Respiratorio Sincitial (VRS) en España

Esta última temporada ha sido la décima 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 2015-16 se notificaron 2.969 detecciones de VRS procedentes de 14 laboratorios integrados en el SVGE pertenecientes a 12 CCAA: Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Galicia, Murcia, Navarra, y La Rioja).

A lo largo de la temporada se observó un aumento en la tasa de detección de VRS desde la semana 46/2015 hasta la semana 53/2015 en la que se alcanzó una tasa máxima de detección viral del 49% (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 12/2016, doce semanas después de que se registrara la máxima intensidad de circulación de VRS.

Figura 7. Tasa de detección de virus de la gripe y VRS (%).
 Temporada 2015-16. España



Fuentes: 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.

Vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe

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 misma⁶.

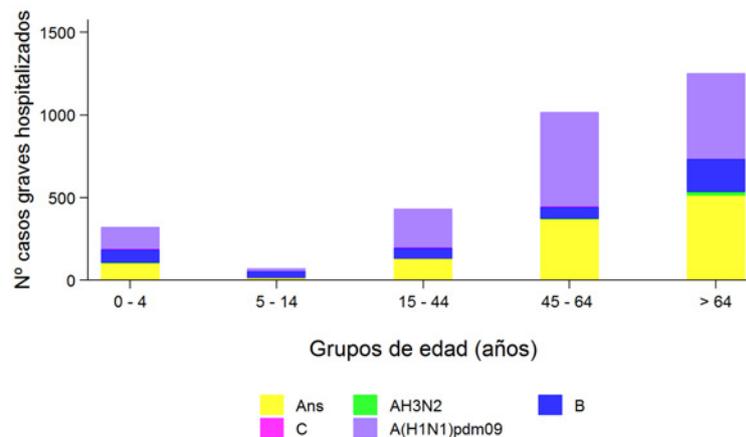
Durante la temporada 2015-16 participaron en la vigilancia de CGHCG 90 hospitales distribuidos por todo el estado (1-16 hospitales por CA), con una población vigilada global de 21.511.177 habitantes (46% de la población española).

La tasas de hospitalización acumuladas de los CGHCG ajustadas por edad, que se muestran en este informe, se han calculado 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 las demás CCAA se aplicó la distribución por grupo de edad de la población de cada CA, en el primer año calendario de cada temporada de gripe, 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 20/2016 (del 16 al 22 de mayo) se notificaron 3.101 CGHCG en 19 CCAA, 1.071 (35%) fueron admitidos en UCI y 352 (11%) fallecieron. En la semana 40/2015 se notificaron los tres primeros CGHCG, y en la semana 20/2016 los dos últimos casos graves de la temporada. De los 3.101 CGHCG, el 57% eran hombres. La mediana de edad fue de 59 años (RIC: 43-73), concentrándose la mayor proporción de casos en los mayores de 64 años (40%), seguido del grupo de 45-64 años (33%). De las 214 mujeres en edad fértil (15-49 años), 29 (14%) estaban embarazadas (82% en el segundo o tercer trimestre).

En la figura 8 se muestra las detecciones virales en CGHCG por tipo/subtipo de virus y grupo de edad. En el 85,1% de los pacientes se identificó el virus de la gripe A, en el 14,8% el virus B, y en el 0,1% C. De las detecciones A subtipadas (1.516 casos) el 98% fueron A(H1N1)pdm09.

Figura 8. Detecciones virales en CGHCG por grupos de edad. Temporada 2015-16. España



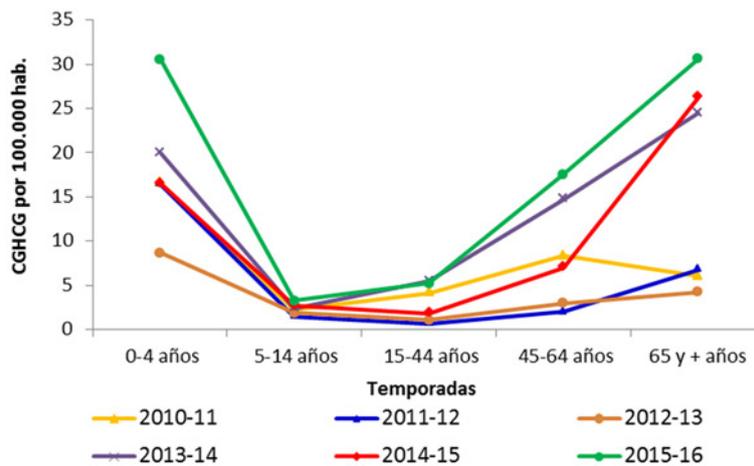
Fuente: CNE. SVGE. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

En cuanto a la presencia de factores de riesgo de complicaciones de gripe, 2.225 casos (75%) presentaron alguno de estos factores, variando en función de la edad: el 81% (IC 95%: 80-83) de los pacientes mayores de 14 años frente al 31% (IC 95%: 25-36) en los menores de 15 años. Los factores de riesgo más frecuentes en mayores de 14 años fueron la enfermedad cardiovascular crónica (32%), la enfermedad pulmonar crónica (26%) y la diabetes (26%).

En esta última temporada la complicación más frecuente fue la neumonía (80%) y la coinfección (34%), superior a la de temporadas previas. En cambio, el síndrome de distrés respiratorio y el fallo multiorgánico se presentaron en el mismo rango de las temporadas previas. Del total de casos hospitalizados en 2015-16, 1.071 (35%) casos ingresaron en UCI, lo que supone una proporción semejante al registrado en las temporadas 2011-12; 2013-14 y 2014-15, y menor que en las temporadas 2010-11 y 2012-13. Respecto al estado de vacunación, de los 1.866 pacientes pertenecientes a grupos donde estaba recomendada, el 64,5% no habían recibido la vacuna antigripal de esta temporada.

En la temporada 2015-16 la tasa acumulada de hospitalización ajustada por edad fue de 13,85 (IC 95%: 13,36 - 14,33) casos por 100.000 habitantes. En la **figura 9** se muestran las tasas acumuladas de hospitalización específicas para cada grupo de edad durante las seis temporadas post-pandémicas. En la temporada actual, respecto a la 2014-15, se observa un incremento de las tasas en todos los grupos de edad. Las más altas se observan en los mayores de 64 años (30,6 casos por 100.000 habitantes), seguidas de las del grupo de 0-4 años, con una cifra muy similar (30,5 casos por 100.000 habitantes).

Figura 9. Tasas acumuladas de hospitalización de CGHCG por grupo de edad. Temporadas 2010-11/2015-16. España



Fuente: Sistema de Vigilancia de Gripe en España.

Mortalidad relacionada con gripe

Defunciones en casos graves hospitalizados confirmados de gripe.

Desde la semana 40/2015 hasta la semana 20/2016 se registraron 352 defunciones entre los CGHCG en 18 CCAA. El 58% eran hombres y la mediana de edad fue de 68 años (RIC: 56-79). La mortalidad aumenta con la edad, concentrándose la mayor proporción de casos en los mayores de 64 años (59%), seguido del grupo de 45-64 años (32%). En el 90% de los casos se confirmó la infección por virus de la gripe A (98% A(H1N1)pdm09 entre los subtipados). El 91% de la defunciones confirmadas por virus A(H1N1)pdm09 se produjeron en personas mayores de 44 años (el 53% eran mayores de 65 años).

De los casos en los que se disponía de información, el 88% presentaban algún factor de riesgo de complicaciones de gripe. Entre los más frecuentes destacaron la enfermedad cardiovascular crónica (40%), la diabetes (31%) y la enfermedad pulmonar crónica (27%). De los 352 fallecidos, 220 (63%) habían ingresado en UCI. Entre los 273 casos susceptibles de vacunación antigripal, con información disponible, 160 (59%) no habían recibido la vacuna antigripal de esta temporada.

La letalidad de la enfermedad grave de gripe en la temporada 2015-16, estimada en términos de defunciones entre el total de los CGHCG y entre los casos admitidos en UCI fue del 12,2% (IC 95%: 11,0-13,4) y 22,1% (IC 95%: 19,5-24,8), respectivamente (Tabla 1).

Tabla 1. Letalidad en CGHCG y admitidos en UCI. Temporadas 2010-11 / 2015-16. España

	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016
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 (10,7-13,3)	15,7 (13,9-17,5)	12,2 (11,0-13,4)
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)	22,3 (18,7-25,9)	22,1 (19,5-24,8)

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

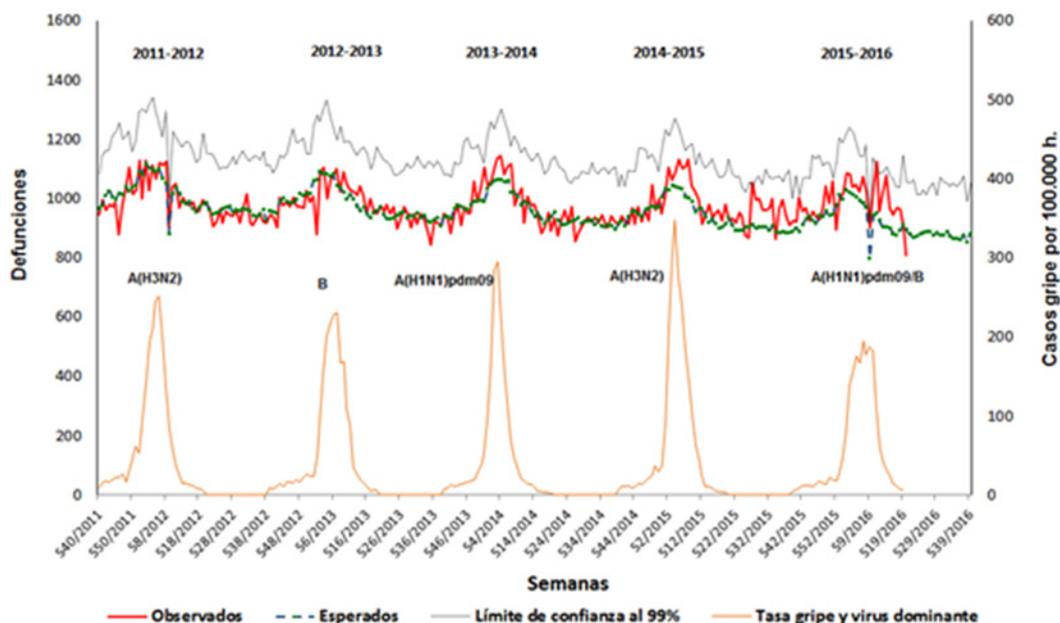
Excesos de mortalidad diaria por todas las causas

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 la temporada 2015-16 el Sistema MOMO en España⁷ ha incluido las defunciones 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 se basa en un modelo restrictivo de medias históricas. Las estimaciones de mortalidad esperada se realizan mediante modelos basados en la mortalidad observada del 1 de enero 2007 al 31 de diciembre 2012 procedente del Instituto Nacional de Estadística. Si bien la fuente de los datos es mortalidad diaria, a efectos de comparación con las tasas semanales de gripe, el resultado del análisis diario se agrega semanalmente para ofrecer un exceso de mortalidad semanal.

En el análisis realizado hasta el final de la temporada, la mortalidad general observada sobrepasó a la esperada en las semanas 9, 11, 13 y 14/2016. Este aumento se manifestó en el grupo de 15 a 64 años (Figura 10), donde se estimó un exceso de un 11-18% (por encima de 2 Z-scores) del total de defunciones esperadas.

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 20/2016



Efectividad vacunal

Los estudios de efectividad de la vacuna (EV) antigripal 2015-16 realizados en el marco de las redes centinela integradas en el ScVGE han revelado un efecto protector moderado (50%) de la vacuna antigripal frente a infección confirmada por A(H1N1)pdm09 en niños y adultos jóvenes, en línea con la concordancia antigénica con la cepa vacunal A/California/7/2009 (H1N1)pdm09. Las estimaciones ofrecen valores similares de protección frente a la infección confirmada por gripe B, a pesar de que en este caso las cepas circulantes de gripe B (linaje Victoria) en España eran distintas antigénicamente de la cepa vacunal (linaje Yamagata). Al nivel europeo, en el estudio I-MOVE que centralizó resultados de doce países se han obtenido estimaciones moderadas/bajas frente a gripe B. Sin embargo estos resultados fueron caracterizados por un grado alto de heterogeneidad entre los países, por lo que son necesarios estudios adicionales para entender mejor en qué medida se relacionan la efectividad de la vacuna con la concordancia antigénica entre cepas circulantes y vacunales de virus de gripe B.

En la temporada 2015-16 el proyecto I-MOVE+ ha ofrecido por primera vez estimaciones de la EV antigripal frente a la hospitalización con gripe confirmada en mayores de 64 años. El componente español formado por hospitales y unidades de salud pública de Aragón y País Vasco observó un efecto moderado protector, frente a gripe confirmada por todos los tipos de virus (57%), con un efecto protector significativo mayor frente a virus B (73%) y frente a A(H1N1)pdm09 en mayores de 79 años (64%).

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 2016, sobre las recomendaciones de la vacuna antigripal de la próxima temporada 2016-17⁸.

Actividad gripal en el hemisferio norte

En la temporada 2015-16 el virus de la gripe A(H1N1)pdm09 predominó inicialmente en la mayoría de los países de la región europea de la OMS⁹. Como se observa a menudo en las temporadas de gripe en el hemisferio norte, se produjo un cambio en el patrón de circulación viral con un predominio centinela de virus B a partir de la semana 9/2016. La actividad gripal alcanzó su pico en las semanas 5-7/2016, siendo los países del este de la región europea los primeros afectados.

Durante la temporada, el 57% de las muestras centinela positivas fueron virus tipo A, principalmente A(H1N1)pdm09 (86% de los subtipados). En cuanto a los virus tipo B subtipados, el 97% fueron adscritos a linaje B/Victoria. La mayoría de los virus caracterizados fueron genéticamente semejantes a los virus incluidos en la vacuna recomendada por la OMS para la temporada 2015-16 en el hemisferio norte. Sin embargo, el virus tipo B más prevalente (linaje Victoria) no estaba incluido en la vacuna trivalente, la más ampliamente usada en Europa, aunque sí en la tetravalente. La inmensa mayoría de los virus testados durante la temporada no presentaron una susceptibilidad reducida a los inhibidores de la neuraminidasa

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 en el grupo de edad de 15-64 años entre el final de 2015 y la semana 14/2016. Si bien esta sobremortalidad podría haber estado asociada a la gripe, existen otros posibles factores contribuyentes. El exceso de mortalidad fue similar al observado en la temporada 2012-13, y ligeramente inferior al de la temporada 2014-15.

Discusión

La temporada de gripe 2015-16 se desarrolló en España como una epidemia gripal tardía, que tuvo un máximo de actividad a finales de febrero y una finalización en la última semana de marzo, la más prolongada en el tiempo, junto con la temporada 2005-06, desde el inicio de la vigilancia centinela. Cabe señalar que desde la pandemia de gripe de 2009, parece observarse una tendencia hacia el retraso del inicio de las temporadas de gripe. Así, después de la pandemia se alcanzó el pico de actividad gripal en febrero en 4 de 6 temporadas de gripe (66%), mientras que en las seis temporadas pre-pandémicas

previas sólo se alcanzó la máxima actividad gripal en febrero en dos de ellas (33%). La duración de la temporada (11 semanas), aun siendo la mayor desde la pandemia, se situó en el rango de las últimas 10 temporadas de gripe previas (rango: 7-12 semanas).

La actividad gripal ha estado asociada a una circulación previa de virus A(H1N1)pdm09 hasta dos semanas después del pico, en el que el patrón de circulación viral cambió a un predominio de virus de la gripe B. Este mismo patrón se observó en la región europea de la OMS en la que se señaló un predominio inicial de A(H1N1)pdm09 en la mayoría de los países de la región para cambiar a circulación predominante de virus B desde la semana 9/2016⁹. La epidemia gripal 2015-16 tuvo las mismas características en Canadá y USA¹⁰⁻¹¹.

A nivel nacional, se ha observado un nivel bajo de intensidad de actividad gripal, más bajo que en las temporadas previas posteriores a la pandemia. Sin embargo, como la incidencia gripal se ha mantenido por encima del umbral basal durante 11 semanas, la tasa de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad (2.004 casos/100.000 h.) se sitúa en el rango de temporadas previas, similar a las temporadas 2010-11/2012-13, mayor que la 2013-14 y menor que la temporada previa 2014-15. Por grupos de edad, las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe se observaron en el grupo de 0-4 años, seguidas del grupo de 5-14. De hecho, las registradas en los menores de cinco años son las más altas en este grupo de edad desde la pandemia. En cambio, las tasas de incidencia acumulada de gripe en los mayores de 64 años fueron inferiores a la temporada pasada, cuando predominó A(H3N2).

La actividad gripal en la temporada 2015-16 ha dado lugar a una onda epidémica atípica, con una meseta de incidencia de gripe estable desde la semana 4/2016 hasta la semana 12/2016. Esta evolución podría estar relacionada con una acentuada heterogeneidad geográfica en el desarrollo de la actividad gripal a lo largo de la temporada: se ha observado un pico temprano y circulación predominante de A(H1N1)pdm09 en redes principalmente del norte de España, y una onda epidémica más tardía en las redes fundamentalmente del noreste y este peninsular y Baleares, con circulación predominante de virus B. Un estudio realizado al final del periodo epidémico de esta temporada reveló un patrón de difusión geográfica norte-sur de la onda epidémica gripal, coincidiendo con lo observado en la temporada 2010-11 en España y en varias temporadas gripales previas en Europa⁵.

Por otra parte, la evolución de la incidencia de gripe por grupos de edad muestra que en el grupo de 5-14 años se alcanzó el pico epidémico entre tres y cinco semanas más tarde que en el resto de grupos de edad, lo que evidencia una mayor persistencia de la actividad gripal en niños de edad escolar, como corresponde a una circulación mayoritaria de virus B en la segunda parte de la onda epidémica y que persistió hasta el final de la temporada.

En la temporada 2015-16, además de heterogeneidad geográfica en el patrón de circulación viral y la presentación en el tiempo de la onda epidémica, se observó también diferencias notables en el porcentaje de positividad por redes. Si bien a nivel nacional se mantuvo por encima del 40% durante 15 semanas seguidas, esta intensidad de circulación viral se señaló durante 13-14 semanas en redes como Navarra, País Vasco y Baleares, mientras que Extremadura, Castilla León y Castilla La Mancha persistió esta positividad durante 5-8 semanas.

En cuanto a la vigilancia de brotes, el número notificado fue menor que otras temporadas (12 brotes esta temporada vs 15 y 19 en las temporadas 2013-14 y 2014-15 respectivamente)¹²⁻¹³. El 92% de los brotes se asoció a virus tipo A (siete A(H1N1)pdm09, 3 ANS y uno A(H3N2)) todos ellos en centros sanitarios, geriátricos o instituciones de larga estancia. La escasa circulación de A(H3N2) durante esta temporada, mucho menor que en las dos previas, puede explicar el menor número de brotes notificados desde centros geriátricos, que a su vez explica el menor número total de brotes.

La presentación en el tiempo de los CGHCG notificados durante esta temporada coincidió con la onda estacional de gripe en España. En dicho periodo se notificaron el 90% de los casos registrados. Aun cuando el grupo mayoritario de hospitalizados esta temporada fue el de mayores de 64 años (40%), este porcentaje es menor que la temporada pasada (60%)¹⁴, en consonancia con los virus responsables de la gran mayoría de los ingresos en cada una de ellas (A(H1N1)pdm09 y A(H3N2), respectivamente. En la temporada 2015-16, el 33% de los CGHCG notificados se ha acumulado en el grupo de adultos jóvenes (45-64 años) y un 14% en el grupo de 15 a 44 años, una situación que se ha repetido en las epidemias gripales con predominio de virus A(H1N1)pdm09¹². Cifras similares se observan en Europa, donde el 40% de los casos hospitalizados confirmados estaban entre los 15 y los 64 años⁹. Dada la menor afectación de CGHCG en mayores de 64 años esta temporada respecto a la previa, el porcentaje de pacientes que presentaba factores de riesgo de complicaciones de gripe fue menor (75% vs 88%).

Desde que se inició la vigilancia de CGHCG durante la pandemia de 2009, ésta ha sido la temporada de gripe con mayores tasas globales acumuladas de hospitalización. El hecho de que las tasas sean más altas en todos los grupos de edad, así como la tendencia ascendente que se observa desde la puesta en marcha del sistema (principalmente en las últimas tres temporadas), hacen pensar que, en gran medida, el mayor número de casos notificados es consecuencia de la consolidación del sistema de vigilancia. De hecho, cuando se analiza el patrón de gravedad según indicadores clásicos, se observa que la letalidad entre los CGHCG se sitúa en el rango de lo observado en las temporadas previas de predominio de A(H1N1)pdm09 (2010-11 y 2013-14), e inferior a la de la temporada pasada 2014-15, con predominio de A(H3N2) y un mayor impacto en la mortalidad de personas mayores de 64 años¹⁴. Además, no se observan diferencias significativas en el porcentaje de ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos, ni en la letalidad en los CGHCG ingresados en ellas, en la temporada 2015-16 con respecto a las previas temporadas post pandémicas.

Sin embargo, un hecho diferencial de la temporada 2015-16 es que durante la epidemia gripal se identificaron excesos de mortalidad por todas las causas en adultos jóvenes (15-64 años), tanto por el Sistema MOMO¹⁵, entre las semanas 9 y 14/2016, como por la red Europea EuroMOMO¹⁶, en varias semanas no consecutivas del 2016. Excesos similares se han informado en varios países europeos¹⁷, coincidiendo con la epidemia gripal, si bien otros factores podrían considerarse como posibles causas de esta sobremortalidad. El nivel de exceso de mortalidad por todas las causas observado esta temporada en Europa fue similar al de la temporada 2012-13, e inferior al de la temporada pasada, cuando afectó principalmente a los mayores de 64 años¹⁸. Esto sugiere que, si bien en la temporada 2015-16 los indicadores de gravedad de la infección gripal son similares a los de temporadas previas, la gripe podría haber contribuido a un mayor impacto en la mortalidad de la población española de adultos jóvenes (15-64 años), durante algunas semanas de la epidemia gripal del pasado invierno. Por otra parte, también en la temporada 2015-16 se estimaron las mayores tasas de hospitalización en menores de cinco años, un hecho en consonancia con la mayor afectación por gripe leve de niños de esta edad en las consultas centinela de atención primaria.

Los resultados de EV antigripal 2015-16 señalan una protección moderada de la vacuna en adultos jóvenes con gripe leve que acuden a las consultas de atención primaria. Así mismo la efectividad frente a hospitalización con infección confirmada grave de gripe señala valores moderados en pacientes mayores de 64 años. Estos resultados están en consonancia con estudios previos en nuestro entorno que señalan que la vacuna antigripal podría prevenir la hospitalización por gripe en población de riesgo¹⁹⁻²⁰. El hecho de que durante la temporada 2015-16, más de la mitad de los CGHCG notificados en vigilancia, susceptible de ser vacunados, no hubiesen recibido la vacuna antigripal de la temporada sigue reforzando la importancia de las recomendaciones oficiales de vacunación antigripal. Es necesario subrayar que una efectividad moderada de la vacuna antigripal para prevenir la infección confirmada de gripe puede tener un elevado impacto en salud pública, en términos de reducción de hospitalizaciones y de mortalidad atribuible a gripe en personas a riesgo de complicaciones por gripe.

Conclusiones

La temporada 2015-16 presentó una actividad gripal baja asociada a una circulación predominante de virus de la gripe A(H1N1)pdm09, que cambió a un patrón mayoritario de gripe B a partir del pico de la epidemia gripal. Se inició de forma tardía, presentando posteriormente una onda epidémica atípica con una meseta de incidencia de gripe estable durante varias semanas consecutivas. La duración total de la epidemia, aun siendo la mayor desde la pandemia, se situó en el rango de las 10 temporadas previas y se prolongó hasta la última semana de marzo. Los menores de 15 años fueron el grupo de edad más afectado, con mayores tasas de incidencia acumulada en el grupo de 0-4 años. En este grupo de edad, las tasas registradas son las más altas desde la pandemia. El patrón de circulación viral y su evolución con el tiempo ha presentado gran heterogeneidad geográfica.

Desde que se inició la vigilancia de CGHCG durante la pandemia de 2009, esta ha sido la temporada de gripe con mayores tasas globales acumuladas de hospitalización. Sin embargo, el mayor número de casos notificados esta temporada puede tener más relación con la consolidación del sistema que con una verdadera mayor gravedad de esta temporada. En este sentido, no se observó un mayor porcentaje de ingresados en UCI, ni en la letalidad en los CGHCG ingresados en ellas

respecto a temporadas previas. Sin embargo, el exceso de mortalidad por todas las causas identificado en el grupo de 15-64 años durante algunas semanas de la epidemia gripal no permite descartar que la gripe del pasado invierno hubiera causado un mayor impacto en la mortalidad de la población española de adultos jóvenes.

Las estimaciones moderadas de EV antigripal frente a infección confirmada leve y grave de gripe subrayan la importancia de las recomendaciones oficiales de vacunación antigripal. Es necesario recordar que una efectividad moderada de la vacuna antigripal para prevenir la infección confirmada de gripe puede tener un elevado impacto en salud pública, en términos de reducción de hospitalizaciones y de mortalidad atribuible a gripe en personas a riesgo de complicaciones por gripe.

Anexo 1

El SVGE incluye:

Médicos centinela de las redes de vigilancia de gripe de: Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla la Mancha, Castilla y León, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, Madrid, Navarra, País Vasco, La Rioja, Ceuta y Melilla. Epidemiólogos de: Servicio de Epidemiología, Consejería de Salud de la Junta de Andalucía; Servicio de Vigilancia en Salud Pública, Dirección General de Salud Pública, Aragón; Dirección General de Salud Pública y Planificación, Consejería de Salud y Servicios Sanitarios, Asturias; Servicio de Epidemiología, Dirección General de Salud Pública, Baleares; Sección de Epidemiología, Consejería de Sanidad, Trabajo y Servicios Sociales de Canarias; Sección de Epidemiología, Consejería de Sanidad, Trabajo y Servicios Sociales de Cantabria; Servicio de Epidemiología, Consejería de Sanidad de Castilla la Mancha; Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación, Consejería de Sanidad de Castilla y León; Subdirección General de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud Pública, Agencia de Salud Pública de Cataluña Generalitat Catalunya; Subdirección General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud, Conselleria de Sanitat. Comunitat Valenciana; Subdirección de Epidemiología, Dirección de Salud Pública, Servicio Extremeño de Salud; Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública de Galicia; Dirección General de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid; Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad de la Región de Murcia; Sección de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles, Instituto de Salud Pública de Navarra; Servicio de Vigilancia Epidemiológica, Consejería de Sanidad del País Vasco; Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria, Dirección General de Salud Pública y Consumo del Gobierno de La Rioja; Sección de Vigilancia Epidemiológica, Consejería de Sanidad y Bienestar Social de Ceuta; Servicio de Epidemiología, Consejería de Bienestar Social y Sanidad de Melilla. Virólogos de: Centro de Gripe de la OMS del Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III; Centro de Gripe de la OMS del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Castilla y León; Centro de Gripe de la OMS del Hospital Clínico de Barcelona, Cataluña; Laboratorio de Hospital Virgen de las Nieves de Granada, Andalucía; Laboratorio del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, Aragón; Laboratorio del Hospital Central de Asturias, Oviedo, Asturias; Laboratorio del Hospital Son Espases de Palma de Mallorca, Baleares; Laboratorio del Hospital Dr. Negrín de Las Palmas, Canarias; Laboratorio del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, Cantabria; General Lab. SA, Valencia, Comunitat Valenciana; Laboratorio del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres, Extremadura; Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; Laboratorio de Microbiología de la Clínica Universitaria de Navarra y Laboratorio de Microbiología del Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra; Laboratorio de Microbiología. Hospital Universitario Donostia, País Vasco; Laboratorio de Virología del Hospital San Pedro de Logroño, La Rioja; Laboratorio de Microbiología del Hospital de INGESA, Ceuta; Laboratorios de Microbiología CH de Vigo y de Ourense, Galicia; y Laboratorio del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, Murcia.

Referencias

1. World Health Organization. Review of the 2015 winter influenza season, southern hemisphere. Weekly epidemiological record 2015; 90(48): 645-660 Disponible en: <http://www.who.int/wer/2015/wer9048.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

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. 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=1bde46dcdbdf9e07dx36eebf438633b36>
5. Fátima Amaro, Jesús Oliva, Concha Delgado-Sanz, Francisco Pozo, Diana Gómez-Barroso, Inmaculada León-Gómez, Alin Gherasim, Inmaculada Casas, Salvador de Mateo, Amparo Larrauri y el Sistema de Vigilancia de Gripe en España. Heterogeneidad en la evolución geográfica de la onda epidémica gripal en España. Temporada 2015-16. *Bol Epidemiol Semanal* 2016; 24(3): 34-47. Disponible en: <http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/974>
6. Sistema de Vigilancia de Gripe en España. Guía de Procedimientos para la vigilancia de la gripe en España. ISCIII, 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
7. 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
8. World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2016-2017 northern hemisphere influenza season. Geneva: WHO. Feb 2016. Available from: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201602_recommendation.pdf?ua=1
9. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)- WHO Regional Office for Europe/ Europe weekly influenza update. *Flu News Europe. Week 20/2016 (16-22 May 2016)*. Disponible en: <http://flunewseurope.org/Archives>
10. Davlin SL, Blanton L, Kniss K, et al. Influenza Activity - United States, 2015-16 Season and Composition of the 2016-17 Influenza Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 567-575. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6522a3>
11. Public Health Agency of Canada. FluWatch report: April 24 to April 30, 2016 (Week 17). Disponible en: <http://healthycanadians.gc.ca/publications/diseases-conditions-maladies-affections/fluwatch-2015-2016-17-surveillance-influenza/alt/fluwatch-2015-2016-17-surveillance-influenza-eng.pdf>
12. 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/index.php/bes/article/view/894/1077>
13. 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>
14. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2014-2015 (Desde la semana 40/2014 hasta la semana 20/2015). Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2015/Informe_Vigilancia_GRIPE_2014-2015_vf_29092015.pdf
15. Instituto de Salud Carlos III. Informe semanal de Vigilancia de la Gripe en España. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Semana 15/2016. N.º 468. 21 de abril de 2016. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-gripe/fd-informes-semanales-vigilancia-gripe/pdfs_2015_2016/grn152016.pdf
16. European monitoring of excess mortality for public health action. Disponible en: <http://www.euromomo.eu/>
17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)- WHO Regional Office for Europe/ Europe weekly influenza update. *Flu News Europe. Week 14/2016 (4-10 April 2016)*. Disponible en: <http://flunewseurope.org/Archives>
18. 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>

19. 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
20. 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.