

Vigilancia de la gripe en España. Resumen de la temporada 2007-2008 121

Estado de las enfermedades de Declaración Obligatoria 129

Resultados de la declaración al Sistema de Información Microbiológica 131

Vigilancia de la gripe en España. Resumen de la temporada 2007-2008

Silvia Jiménez-Jorge*, Amparo Larrauri Cámara*, Salvador de Mateo Ontañón*, en representación del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España**

* Área de Vigilancia de la Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

** Las instituciones integrantes del Sistema de Vigilancia para la Gripe en España están señaladas al final del documento.

Introducción

La gripe constituye un importante problema de salud pública en el mundo. Las epidemias estacionales anuales de gripe están asociadas a una importante tasa de hospitalizaciones y mortalidad^{1,2}, así como a una considerable demanda de recursos en salud. Otro aspecto importante es la amenaza de un nuevo virus altamente patogénico con elevada capacidad de propagación, para el que no existe inmunidad previa y por tanto capaz de causar una pandemia de gripe. La vigilancia nacional e internacional de la gripe tiene como objetivo fundamental caracterizar puntualmente los virus gripales circulantes y su difusión entre la población.

El Sistema Centinela para la Vigilancia de la Gripe en España (SVGE) está integrado dentro del Sistema de Vigilancia de la Gripe en Europa (European Influenza Surveillance Scheme; -EISS-). A partir del 1 de septiembre de 2008 la coordinación de la vigilancia europea de la gripe será llevada a cabo por el ECDC (Centro Europeo para el Control de Enfermedades).

En el SVGE participan 17 Comunidades Autónomas (CCAA) y una Ciudad Autónoma, 16 redes de médicos y pediatras centinela, 18 laboratorios de microbiología con capacidad de aislamientos de virus gripales, tres de ellos Centros de Gripe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y una serie de unidades administrativas e institutos de Salud Pública, que se detallan al final del documento (SVGE). Este esfuerzo colaborativo permite una vigilancia integral de la enfermedad durante sus períodos de actividad (octubre-mayo), que se ha hecho extensiva a todo el año a partir de mayo de 2008. La información local de vigilancia de la gripe se inserta semanalmente en una aplicación informática vía Internet del SVGE y está disponible en el nivel central en el momento de su inserción, tras la finalización de cada semana epidemiológica. En el Centro Na-

cional de Epidemiología se realiza el registro de información y la explotación y análisis de los datos a nivel nacional. Así mismo, durante la temporada de gripe se publica semanalmente un boletín de vigilancia de la gripe en la página del SVGE (<http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>). Dicho boletín está basado en la información generada por cada uno de los integrantes del SVGE y proporciona una visión detallada sobre la evolución de la actividad gripal en nuestro país y en cada una de las CCAA participantes. La difusión de la información de vigilancia de gripe es rápida y se integra en la vigilancia internacional de la enfermedad, mediante el envío de la información semanal al EISS. La coordinación del SVGE se lleva a cabo en el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y el Centro Nacional de Microbiología (CNM).

Novedades en el Sistema de Vigilancia de la Gripe en España en la temporada 2007-2008

El SVGE ha contado en la temporada 2007-2008 con 481 médicos de atención primaria, 165 pediatras y 18 laboratorios de apoyo que han vigilado una población de 892.820 habitantes (tabla 1). Esta población supone una cobertura global del 2,02% respecto a la población de las 16 Comunidades Autónomas donde están integradas las redes centinela. En términos generales se ha producido una disminución del 3% en el número de médicos de atención primaria y pediatras centinela con respecto a la temporada previa 2006-2007; este descenso se ha manifestado en seis de las 16 redes centinela.

En la tabla 1 se resumen las características de las redes centinela integradas en el SVGE durante la temporada 2007-2008. Como en temporadas previas, la mayoría de las redes cumplen una serie de requisitos de población míni-

Tabla 1

Características de las redes centinela durante la temporada 2007-2008

Red	Nº médicos de atención primaria	Nº pediatras	Población cubierta	Cobertura (%)
Andalucía	85	41	178.347	2,3
Aragón	47	18	80.287	6,4
Asturias	18	10	35.948	3,4
Baleares	26	7	58.212	5,7
Canarias	42	15	90.240	4,5
Cantabria	19	2	28.915	5,2
Castilla y León	30	6	30.377	1,2
Castilla-La Mancha	51	8	78.488	4,1
Cataluña	27	15	65.319	0,9
Comunitat Valenciana	28	9	50.164	1,1
Extremadura	24	3	34.520	3,2
Madrid	23	4	41.882	0,7
Navarra	13	11	29.902	5,0
País Vasco	24	10	51.009	2,4
La Rioja	21	3	29.231	9,6
Ceuta	3	3	9.979	14,2
Total	481	165	892.820	2,02

ma cubierta (>1%) y representatividad con respecto a variables como la edad, el sexo y el grado de urbanización.

Al final de esta temporada se inició por primera vez la vigilancia de la gripe en el periodo de intertemporada gripal 2008 (desde la semana 21/2008 hasta la 39/2008). En este período, aquellos laboratorios integrados en el SVGE, que mantenían su actividad de análisis virológico durante todo el año, continuaron enviando la información disponible sobre aislamientos de gripe. La información virológica se remitió al CNE, donde se elaboró un boletín intertemporada que se publicó en la página web del SVGE con una periodicidad de dos semanas. En la presente intertemporada 2008 se han unido a la vigilancia virológica de la gripe los laboratorios asociados de las redes de Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Cataluña, Madrid, Navarra, País Vasco, La Rioja, el Laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Castilla y León) y los Laboratorios de Microbiología CH de Vigo y Ourense (Galicia).

Actividad gripal en España en la temporada 2007-2008

La actividad gripal en España en la temporada 2007-2008 fue moderada y estuvo asociada a una circulación mixta de virus de la gripe A y B. Desde el comienzo de la temporada y hasta alcanzarse la máxima actividad gripal predominó la circulación del virus de la gripe AH1N1, mientras que en el descenso de la onda epidémica y hasta el final de la temporada se registró una circulación mayoritaria de virus de la gripe B. Los menores de 15 años fue el grupo de edad más afectado, aunque también en adultos jóvenes (15-64 años) se registraron tasas altas de incidencia de la enfermedad.

La incidencia de gripe comenzó a aumentar discretamente a partir de la semana 45/2007 (del 4 al 10 de noviem-

bre de 2007) en el norte de España y en Andalucía con aislamientos esporádicos de virus de la gripe AH1N1; sólo en Aragón se registró en esas semanas un aumento de la incidencia de la enfermedad acompañado de un incremento en la intensidad de circulación viral. En la semana 50/2007 (del 9 al 15 de diciembre) se inició la fase de ascenso de la onda epidémica estacional, registrándose en la mayoría de las redes del SVGE tasas de incidencia de gripe por encima del umbral basal establecido para la presente temporada; en algunas otras redes ese umbral se sobrepasó en las semanas 51-52/2007 (Andalucía y Comunitat Valenciana), o en las primeras semanas del año 2008 (Baleares, Cataluña y Extremadura). El patrón geográfico de difusión de la enfermedad se mostró heterogéneo en la semana 50/2007 con niveles epidémicos en dos redes, esporádico en seis y nulo en el resto. A partir de la semana 51/2007 la actividad gripal se intensificó en el norte del país, generalizándose posteriormente al resto del territorio vigilado.

En la tabla 2 se muestran las características epidemiológicas y virológicas de la actividad gripal en la temporada 2007-2008 en las distintas redes integradas en el SVGE.

La actividad de la enfermedad fue moderada, en general, en todo el territorio vigilado. En el pico de la onda epidémica seis redes señalaron un nivel alto de intensidad gripal y diez un nivel medio; en cuanto a la difusión de la enfermedad, se declaró epidémica en diez redes, local en tres y esporádica en las tres restantes. La circulación del virus de la gripe AH1 fue predominante en once redes (una de A no subtipado), mientras que la circulación del virus de la gripe B se señaló mayoritaria en otras cinco redes.

A nivel global, el pico máximo de incidencia de gripe se registró en la semana 02/2008 (del 6 al 12 de enero de 2008) con una tasa de 202,31 casos/100.000 habitantes (Figura 1). A partir de la semana 02/2008 se inició el descenso de la actividad gripal con valores similares a los observados con anterioridad a la onda epidémica en la semana 10/2008 (2 al 8 de marzo de 2008).

En cuanto a la distribución por grupos de edad, la población menor de 15 años fue la más afectada como viene siendo habitual en las temporadas de gripe previas. Sin embargo, cabe destacar las elevadas tasas de incidencia registradas en el grupo de 15-64 años, con una pendiente de ascenso de la onda epidémica más acusada que en otras temporadas (Figura 2).

En el análisis de la evolución de la incidencia por grupos de edad se observó un descenso en las tasas de incidencia en los menores 15 años en la semana 01/2008, para volver a recuperarse en la semana 02/2008 de vigilancia (Figura 2). Esta variación podría explicarse por el patrón inusual de consultas de atención primaria y toma de muestras de los pacientes que se suele dar en ese periodo vacacional de navidad. De hecho, se constató una reducción en la cobertura de la población vigilada en las semanas 52/2007 y 01/2008³, que concuerda con un descenso en el número total de muestras enviadas a los laboratorios del SVGE y el consiguiente menor número de aislamientos positivos en estas semanas (Figuras 3 y 4). Sin embargo, hay que considerar a la vez, que la tasa de incidencia en el grupo de 15-64 años aumentó de forma constante desde la semana 46/2007 (Figura 2). Esto sugiere que la disminución en la tasa de incidencia de gripe en los menores de 15 años, pudo deberse en gran medida, a la interrupción de la difusión del virus gripal entre los escolares como consecuencia del cierre de los colegios por vacaciones⁴. Una vez reanudadas las clases, la incidencia de gripe volvió a incrementarse como consecuencia de la clara difusión intraescolar del virus de la gripe.

Tabla 2

Actividad gripal en las redes centinela que integran el SVGE

Redes centinela	Semana del pico de la onda epidémica	Incidencia máxima de onda epidémica (Tasa semanal/100.000 h.)	Grupos de edad más afectados en la temporada	Máximo nivel de intensidad de actividad gripal declarado ¹	Máximo nivel de difusión de actividad gripal declarado ¹	Semana(s) de mayor tasa de aislamiento viral en el periodo epidémico	Tipo/subtipo virus dominante en la temporada ²
Andalucía	03/08	196,40	0-15 años	Media	Local	51/07 - 02/08	AH1N1/B
Aragón	51/07	177,16	0-15 años	Media	Local	52/08	AH1/B
Asturias	52/07	921,74	0-15 años, 15-65	Alta	Epidémica	51/07 - 02/08	A/B
Baleares	04/08	135,64	5-65 años	Media	Epidémica	01/08 y 03/08	AH1N1/B
Canarias	02/08	209,80	—	Alta	Epidémica	51-52/07	B/A
Cantabria	02/08	514,93	5-14 años,15-65	Alta	Epidémica	50-51/2007; 5-6/2008	B
Castilla-La Mancha	52/07	179,23	5-65 años	Media	Local	50-51/07	AH1N1
Castilla y León	01/08	311,41	5-14 años,15-65	Media	Epidémica	50/07 - 02/08	AH1/B
Cataluña	02/08	132,23	0-15 años	Alta	Epidémica	52/07 - 01/08	AH1N1/B
Comunitat Valenciana	01/08	176,26	0-15 años, 15-65	Media	Esporádica	52/07 - 02/08	AH1N1/B
Extremadura	05/08	242,29	0-15 años, 15-65	Media	Esporádica	50/2007 y 05/2008	AH1N1/B
Madrid	04/08	105,90	0-15 años	Media	Epidémica	50/07, 01/08 y 03/08	AH1N1/B
Navarra	02/08	463,03	0-15 años, 15-65	Alta	Epidémica	02/08 y 04-08/08	B/AH1
País Vasco	02/08	390,19	0-15 años	Alta	Epidémica	51/07 - 08/08	B/AH1
La Rioja	01/08	234,79	0-15 años	Media	Epidémica	52/07 - 01/08	AH1/B
Ceuta	52/07	170,06	—	Media	Esporádica	02/08	B
Global nacional	02/08	202,76	0-15 años, 15-65	Media	Epidémica	52/07 - 01/08	AH1/B

¹ Indicadores de actividad gripal: temporada 2007-2008. (Traducido de: Indicators of influenza activity: 2007-2008 influenza season. Actualización a 11 de Octubre de 2006. http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi?season=2007).

² Criterios para la asignación de virus dominante. Ver : EISS Annual Report. 2005-2006 influenza season. Utrecht, the Netherlands. NIVEL, 2007. http://www.eiss.org/documents/eiss_annual_report_2005-2006.pdf.

En la temporada 2007-2008 la actividad gripal se asoció a una circulación mixta del virus de la gripe AH1N1 y B. Desde el comienzo de la temporada y hasta la semana 02/2008, semana en la que se registró el pico máximo de actividad gripal, predominó el subtipo viral AH1N1. El descenso de la onda epidémica a partir de la semana 02/2008, coincidió con un cambio en el patrón de circulación viral, observándose un incremento en la proporción de virus de la gripe B, que se hizo mayoritaria a partir de la semana 04/2008 hasta el final de la temporada⁵. Este patrón de cir-

culación viral con la presencia de dos fases claramente establecidas, una previa de predominio de virus de la gripe A y otra posterior de virus de la gripe B, puede estar en relación con una mayor duración del periodo epidémico en esta temporada (13 semanas, cuatro semanas más que en la temporada previa). En la tabla 3 se observan los periodos epidémicos de las últimas doce temporadas de gripe estacional. En las temporadas 1996-1997⁶, 2002-2003⁷ y 2007-2008 se registraron los periodos epidémicos más largos con 17, 14 y 13 semanas respectivamente.

Figura 1

Gripe. Tasa de incidencia semanal y aislamientos virales. Temporada 2007-2008. Sistema centinela. España

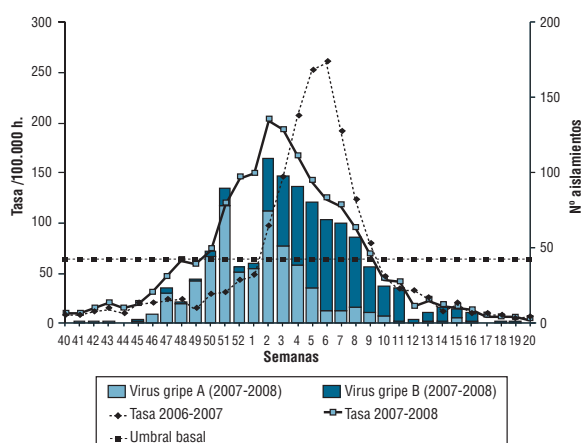
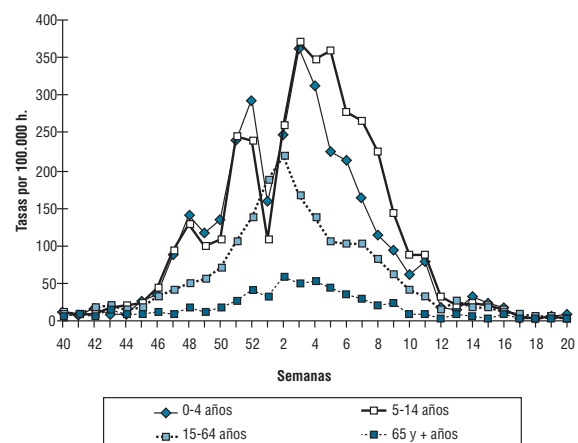


Figura 2

Evolución de la incidencia de gripe por grupos de edad. Temporada 2007-2008



En el periodo comprendido entre las semanas 40/2007-20/2008 se remitieron a los laboratorios del SVGE un total de 3.740 muestras (17% más que en la temporada previa), de las que un 54% procedían de fuentes centinela y un 46% de fuentes no centinela. Se notificaron 1.776 (47,5%) aislamientos de virus de la gripe: 47% fueron virus de la gripe A (60% AH1, 35% AH1N1, 2,2% AH3 y 2% AH3N2, entre los subtipados); 53% virus de la gripe B y 0,11% virus de la gripe C. La tasa de aislamiento viral durante el periodo epidémico ha oscilado entre un 46,3% registrado en la semana 10/2008 y un 74,5% en la semana 52/2007.

En la figura 5 se observa la distribución global de los distintos tipos y subtipos virales en muestras centinela y no centinela en la temporada 2007-2008. Se notificaron 1.004 aislamientos centinela, 30% más que aislamientos no centinela (772). Asimismo, el porcentaje de subtipado viral fue mayor en los aislamientos centinela (77,1%) que en los no centinela (59,8%).

Se ha sugerido que en las infecciones moderadas producidas por virus de la gripe B y AH1N1 los pacientes no necesitan habitualmente ingreso hospitalario. Debido a

ello se ha observado una proporción mayor de virus de la gripe B y AH1N1 en muestras centinela, en relación con la proporción observada en muestras no centinela⁸. En el análisis de la información obtenida por el SVGE en la temporada 2007-2008 no se ha observado esta relación, ya que a nivel global la proporción de virus de la gripe B en muestras centinela (49%) fue menor que la proporción de virus de la gripe B en muestras no centinela (59%) ($p < 0,001$). La proporción de aislamientos de virus AH1N1 no difiere según su procedencia (Figura 5). Este hecho sugiere que las diferencias en el tipo de aislamientos observado en muestras centinela y no centinela, no sólo se explica por la gravedad de la enfermedad causada por virus de la gripe B y AH1N1, sino que pueden influir otros factores como la distribución de edad entre la población centinela y no centinela, así como las historias de vacunación e infección de los pacientes de ambas procedencias⁸.

Se han caracterizado genéticamente 294 aislamientos virales procedentes de fuentes centinela (271) y no centinela (23): 175 fueron caracterizados por el Centro Nacional de Microbiología (CNM), 58 por el Laboratorio del Hospital

Figura 3

Número de muestras analizadas y porcentaje de aislamientos positivos de gripe. Sistemas centinela. Temporada 2007-2008

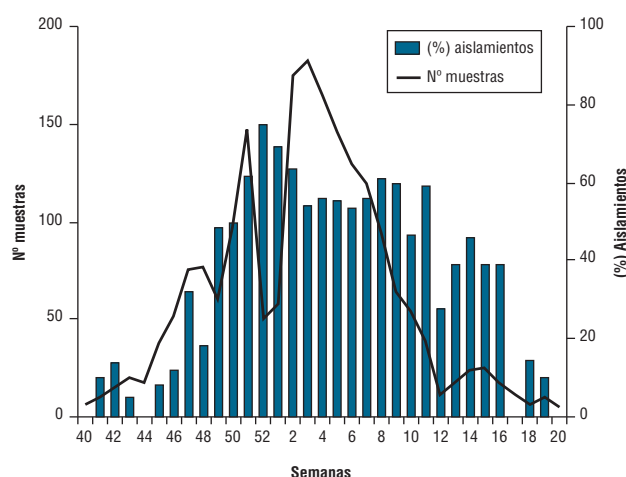


Figura 4

Aislamientos de virus de la gripe por tipo y subtipo. Temporada 2007-2008

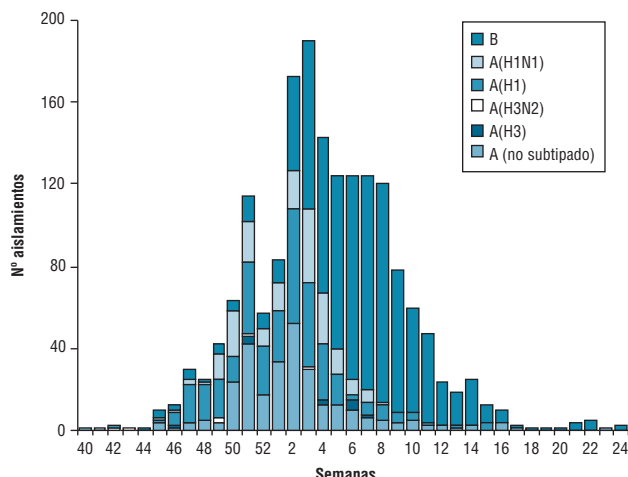


Tabla 3

Características de la onda epidémica en las últimas doce temporadas de gripe

TEMPORADA	PERÍODO EPIDÉMICO*					
	Inicio	Pico	Fin	Nº semanas	Máxima incidencia	Tipo/subtipo dominante
1996-1997	45/1996	50/1996	09/1997	17	259,09	AH3N2/B
1997-1998	51/1997	04/1998	09/1998	11	306,88	AH3N2
1998-1999	52/1998	03/1999	10/1999	11	434,26	B/AH3N2
1999-2000	51/1999	02/2000	06/2000	8	452,27	A(H1N1)/B
2000-2001*	—	—	—	—	—	A/B
2001-2002	01/2002	04/2002	10/2002	10	312,24	A(H3N2)/B
2002-2003	50/2002	04/2003	11/2003	14	139,54	B/A(H1N1)
2003-2004	43/2003	47/2003	52/2003	10	225,02	A(H3N2)
2004-2005	50/2004	02/2005	10/2005	12	542,86	A(H3N2)
2005-2006	08/2006	11/2006	14/2006	6	166,07	A(H1N1)/B
2006-2007	02/2007	06/2007	10/2007	9	259,69	A(H3N2)
2007-2008	50/2007	02/2008	10/2008	13	202,76	A(H1N1)/B

* No se superó el umbral basal en toda la temporada por lo que no se ha establecido periodo epidémico.

Nuestra Señora de Covadonga (Hospital Central de Asturias) de Oviedo (Asturias), 28 por el Centro Nacional de Gripe (Hospital Clínico de Barcelona - Cataluña) y 33 por el Centro Nacional de Gripe de Valladolid (Castilla y León). Entre ellas, 164 correspondieron a cepas AH1, de las que un 64% fueron similares a A/SolomonIslands/3/2006 (cepa incluida en la vacuna de la temporada 2007-2008) y un 36% fueron similares a A/Brisbane/59/2007; 8 correspondieron a cepas AH3 similares a A/Brisbane/10/07 (la cepa incluida en la vacuna de la temporada 2007-2008 es análoga a A/Wisconsin/67/2005(H3N2); 122 correspondieron a cepas B, de las que un 97% fueron similares a B/Florida/4/2006 (linaje B/Yamagata) y un 3% similares a B/Malaysia/2506/2004 (linaje B/Victoria) que es la incluida en la vacuna de esta temporada (Figura 6).

Durante el periodo de intertemporada 2008, semanas 21-39/2008, se continuó con la vigilancia virológica de la gripe, a partir de fuentes no centinela, notificándose un total de 17 aislamientos de virus de la gripe (figura 7): 14 B (87,2%), 2 A (11,8%) no subtipado y 1 AH1 (5,9%). Los aislamientos se distribuyeron en Andalucía (3), Aragón (1), Asturias (2), Baleares (4), Cataluña (1), Galicia (2), Madrid (2), Navarra (1) y País Vasco (1).

Actividad gripal en Europa y el mundo

La actividad gripal en Europa se situó por encima del umbral basal establecido para la temporada 2007-2008 hacia finales del año 2007. Entre las semanas 48-51/2007, Bulgaria, Austria, Irlanda del Norte y España fueron los primeros países en notificar una actividad gripal superior a la registrada en periodos pre-epidémicos. Con el inicio del año 2008 se señaló una intensificación de la enfermedad en el norte (Reino Unido e Irlanda), sur (Italia, Eslovenia, y España) y oeste (Luxemburgo y Suiza) europeo⁹. Los primeros países en alcanzar el pico máximo de actividad gripal fueron Irlanda (01/2008), Reino Unido (02/2008) y España (02/2008) pero la mayoría de los países que integran el EISS registraron sus máximas tasas de incidencia de gripe entre las semanas 04-08/2008. A partir de la semana 09/2008 (del 24 de febrero al 1 de marzo) la actividad gripal se estabilizó o disminuyó en gran parte del territorio europeo registrándose valores semejantes a los observados fuera del periodo invernal a partir de la semana 14/2008 (del 30 de marzo al 5 de abril). Un análisis espacial con datos preliminares de 25 países europeos sobre la difusión de la actividad gripal durante el invierno 2007-2008, reveló que la aparición del pico de actividad gripal siguió un patrón general Sur-Norte sin un patrón significativo Oeste-

Este¹⁰. Desde hace nueve inviernos (temporada 1999/2000 en adelante) los análisis sobre la evolución del pico de actividad gripal en Europa han revelado un patrón Oeste-Este en cuatro de las temporadas y Sur-Norte en otras cuatro¹¹. Por lo tanto, el patrón Sur-Norte registrado en la presente temporada no ha sido inusual. Los grupos de edad más afectados en la temporada 2007-2008 han sido el de 0-4 y el de 5-14 años aunque en el Reino Unido, Irlanda, Noruega y Suiza también han registrado tasas de incidencia elevadas en el grupo de 15-64 años en comparación con los demás grupos de edad.

La actividad gripal en la presente temporada estuvo asociada a una circulación viral heterogénea ya observada en la temporada 2006-2007 y habitual en el continente europeo¹². Durante las primeras semanas de la temporada, países como Francia y España notificaron principalmente virus de la gripe A (con más del 80% de las detecciones virales), sin embargo en otros como Alemania, Polonia y Suecia la circulación del tipo viral B representó un 40-75% del total de detecciones virales. Además, a diferencia del predominio en la circulación del subtipo AH3 registrado en la temporada 2006-2007¹², el subtipo predominante en la presente temporada ha sido el AH1. Desde 1996, sólo se había registrado una circulación significativa de AH1 en la temporada 2000-2001, y en menor medida en la temporada 2005-2006^{8,11} en el resto de temporadas la circulación viral predominante fue de AH3. Sin embargo, aunque la actividad gripal durante la mayor parte de la temporada 2007-2008 se asoció al virus de la gripe AH1N1, desde la semana 09/2008 el virus de la gripe predominante en Europa fue el B¹³. En los países en los que predominó la circulación del virus de la gripe B las tasas máximas de incidencia se registraron en el grupo de edad escolar, mientras que en los que predominó el subtipo viral AH1N1, el grupo más afectado ha sido el preescolar⁹.

En cuanto a la distribución de los tipos/subtipos virales en la temporada 2007-2008, un 33% de los aislamientos correspondieron a virus de la gripe A no subtipado, un 30% fueron AH1, un 1% fueron AH3 y un 36% fueron B. Los virus AH1 caracterizados antigénica y/o genéticamente ofrecieron una buena concordancia con la cepa A/SolomonIslands/3/2006 (cepa incluida en la vacuna recomendada en el hemisferio norte para la temporada 2007-2008). Sin embargo, se observaron algunas cepas AH1N1 que diferían antigénicamente de la cepa vacunal y presentaban una mejor concordancia con la cepa AH1 similar a A/Brisbane/59/2007. La mayoría de los virus de la gripe B detectados este invierno en Europa pertenecían a un linaje diferente al B/Victoria (B/Malaysia/3506/2004 fue la cepa in-

Figura 5

Distribución de los aislamientos centinela y no centinela. Temporada 2007-2008

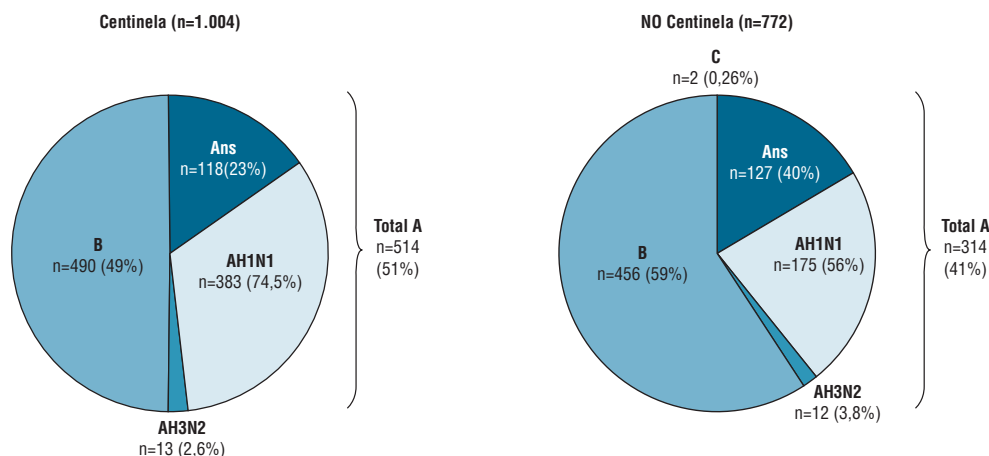
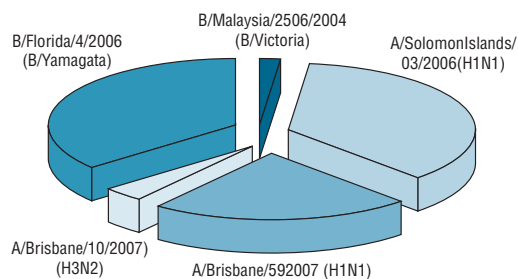


Figura 6

Caracterización genética de las cepas virales de gripe en la temporada 2007-2008



cluida en la vacuna antigripal de la temporada 2007-2008). A pesar de las diferencias antigénicas entre estas dos líneas virales, se esperaba que la vacuna proporcionara una buena protección debido a la reactividad cruzada sobre la producción de anticuerpos.

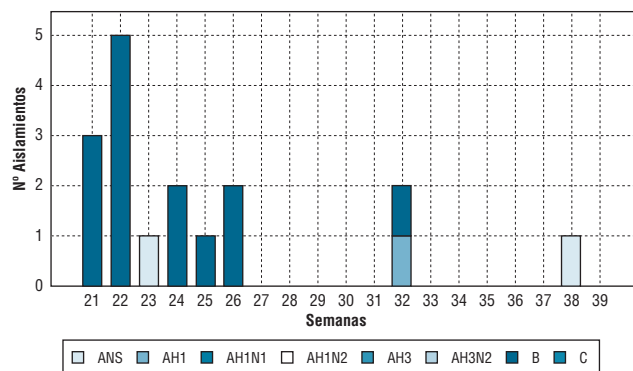
EL 25 de enero de 2008 (semana 04/2008), se recibió un comunicado de VIRGIL (*European Surveillance Network for Vigilance against Viral Resistance*)/EISS¹⁵ sobre la existencia en Europa de una proporción elevada (13%) de virus AH1N1 resistentes a oseltamivir (Tamiflu, fármaco antiviral de uso más frecuente contra la gripe) con la mutación H274Y, pero sensibles a otros fármacos anti-neuroaminidasa, como zanamivir (Relenza), y a anti-M2, como amantidina y rimantidina. La vigilancia de la susceptibilidad a fármacos antivirales de las cepas de virus de la gripe circulantes en Europa se estableció en el año 2004 a través del programa VIRGIL patrocinado por la Unión Europea en colaboración con el EISS y la Organización Mundial de la Salud (OMS). La última actualización¹⁶ sobre la resistencia de virus AH1N1 a oseltamivir en Europa señalaba que entre noviembre de 2007 y el 7 de agosto de 2008 se habían aislado 2.898 virus AH1N1 procedentes de 25 países europeos de los que 704 fueron resistentes a oseltamivir pero sensibles a zanamivir y amantidina. El porcentaje de cepas resistentes variaba significativamente a lo largo del continente europeo, mientras que Noruega era el país donde se había registrado una mayor proporción (67%), en cuatro de los 25 países europeos no se había notificado todavía ninguna¹⁶. La mayoría de los individuos infectados con una cepa resistente habían sido adultos y la enfermedad que habían desarrollado no era más grave que la ocasionada por un virus de la gripe estacional normal^{17,18,19}.

España participa en este programa a través del CNM. Desde el inicio de la temporada 2007-2008 dicho Centro seleccionó cepas procedentes de las distintas CCAA con el fin de estudiar la resistencia genotípica a oseltamivir. En el periodo de vigilancia, semanas 40/2007 - 20/2008, se analizaron un total de 79 secuencias de neuraminidasa de virus de la gripe AH1N1, de las que dos fueron resistentes al fármaco, lo que representa un 2,5% de cepas resistentes del total de cepas analizadas. Uno de los aislamientos procedía de una muestra centinela de un niño de 13 años enviada en la semana 52/2007 por el Laboratorio del Hospital Dr. Negrín de Las Palmas (Canarias). El segundo virus resistente se trataba de una cepa AH1N1 enviada en la semana 06/2008 desde el Hospital Universitario Son Dureta (Baleares) y procedente de una muestra no centinela de un niño de 4 meses no vacunado (<http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>).

La actividad gripal en el mundo durante la temporada 2007-2008 ha estado asociada a la co-circulación de los virus de la gripe AH1N1, AH3N2 y B²⁰. Mientras que el tipo viral A predominó en Canadá y Europa (el subtipo AH1N1 fue más frecuente que el AH3N2), en África se registraron pocos aislamientos. En el continente asiático predominó la

Figura 7

Aislamientos de virus de la gripe por tipo/subtipo. Intertemporada 2008



circulación del tipo viral B con una circulación minoritaria de AH1N1 y AH3N2. La máxima actividad gripal en los EEUU se registró a mediados de febrero (semana 08/2008) y se asoció a una circulación del virus de la gripe A (71%), AH3N2 (74%) entre los subtipados.

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

En la temporada 2007/2008 se recogió y analizó la información no centinela sobre el VRS con el objetivo de complementar la vigilancia de la gripe en el SVGE. En la presente temporada, 12 laboratorios del sistema (cuatro más que en la temporada 2006/2007) enviaron información semanal sobre el VRS. A partir de la semana 44/2007 (del 28 de octubre al 3 de noviembre) se observó un incremento en el número de aislamientos y en la tasa de aislamiento de VRS (Figura 8). En las semanas 49-52/2007 se alcanzó la tasa máxima de aislamiento de VRS precediendo en tres semanas a la máxima tasa de aislamiento de virus de la gripe detectada en las semanas 52/2007 - 02/2008. Por lo tanto, en la temporada 2007-2008 la circulación de ambos virus se ha solapado más que en la pasada temporada, en la que el VRS precedió en 11 semanas al de la gripe²¹. A partir de febrero de 2008 (semana 06/2008) se observó una disminución continuada de la circulación del VRS.

El número total de aislamientos de VRS en la presente temporada 2007-08 fue 1.458 y duplicó al registrado en la pasada temporada. El patrón temporal de circulación del VRS en Europa fue semejante al observado en España con el pico máximo de detecciones virales registrado en la semana 49/2007 y una circulación del VRS anterior a la del virus de la gripe²².

Composición de la vacuna antigripal recomendada por la OMS para la temporada 2008-2009 en el hemisferio norte²³

Durante el periodo comprendido entre octubre 2007 y enero 2008 ha habido una circulación generalizada en el mundo de virus de la gripe AH1N1, AH3N2 y B.

Se han notificado brotes por AH1N1 en muchos países. Mientras que algunos aislamientos fueron similares al virus vacunal A/Solomon Island/3/2006, la mayoría de los aislamientos más recientes se distinguían del virus vacunal y eran antigénicamente similares a A/Brisbane/59/

2007. La vacuna actual, que contiene antígenos A/Solomon Island/03/2006, estimuló una menor formación de anticuerpos anti-HA frente a los aislamientos más recientes que frente a la cepa vacunal.

Los virus AH3N2 se han asociado con brotes en EEUU. Mientras que algunos aislamientos eran antigénicamente similares al virus vacunal del hemisferio norte A/Wisconsin/67/2005, la mayoría de los aislamientos más recientes eran antigénicamente similares a A/Brisbane/10/2007. La vacuna actual, que contiene antígenos A/Wisconsin/67/2005 o A/Hirosima/52/2005, estimuló una menor formación de anticuerpos anti-HA frente a los aislamientos más recientes que frente a la cepa vacunal.

Brotes causados por virus de la gripe B se han notificado en varios países. Aunque se notificaron tanto virus pertenecientes al linaje B/Victoria/2/87 como al B/Yamagata/16/88, predominaron los virus de la gripe B pertenecientes a éste último. La mayoría de los aislamientos más recientes de virus pertenecientes al linaje B/Victoria/2/87 eran antigénicamente similares a B/Malaysia/2506/2004 y la mayoría de los pertenecientes a B/Yamagata/16/88 eran antigénicamente similares a B/Florida/4/2006. Las vacunas del hemisferio norte, que contienen antígenos B/Malaysia/2506/2004, estimularon una producción similar de anticuerpos anti-HA frente a los recientes aislamientos de virus similares a B/Malaysia/2506/2004, pero menor producción de anti-HA frente a los recientes aislamientos pertenecientes al linaje B/Yamagata/16/88.

La vacuna trivalente recomendada para ser usada en el hemisferio norte en la próxima temporada, 2008-2009, deberá contener las siguientes cepas²³:

- Cepa análoga a A/Brisbane/59/2007(H1N1);
- Cepa análoga a A/Brisbane/10/2007(H3N2)^a;
- Cepa análoga a B/Florida/4/2006^b.

^a A/Brisbane/10/2007 es el actual virus vacunal en el hemisferio sur.

^b B/Florida/4/2006 y B/Brisbane/3/2007 (un virus similar a B/Florida/4/2006) son los actuales virus vacunales en el hemisferio sur.

Los tres componentes de la vacuna antigripal han cambiado respecto a la vacuna de la temporada 2007-2008 en el hemisferio norte (tabla 4). Las cepas A/Brisbane/10/2007 (H3N2) y B/Florida/4/2006 están actualmente incluidas en

la vacuna de 2008 para el hemisferio sur. La recomendación se basa en los datos de vigilancia epidemiológica, en las características antigénicas, respuestas serológicas a las vacunas 2007-2008 y en la disponibilidad de las cepas candidatas.

En el curso de los últimos años, una gran parte de la población ha sido probablemente infectada por los virus AH3N2, AH1N1 y B. En consecuencia, una dosis única de vacuna inactivada debería ser inmunogénica para individuos de todas las edades, excepto para los niños aún no vacunados, que deberían recibir dos dosis de vacuna con un intervalo de al menos cuatro semanas.

Conclusiones

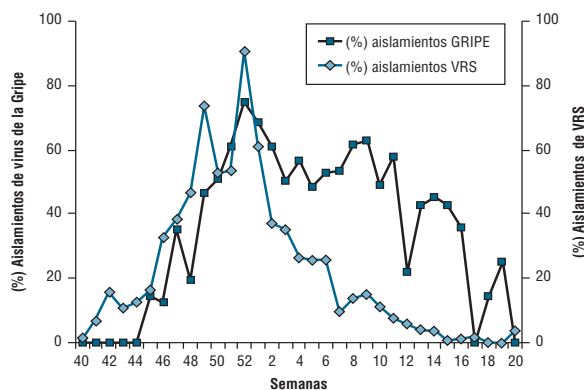
La actividad gripal en España en la temporada 2007-2008 fue moderada y estuvo asociada a una circulación mixta de virus de la gripe A y B. La circulación del virus AH1N1 predominó en la primera parte de la temporada hasta alcanzarse la máxima actividad gripal, mientras que con el descenso de la onda epidémica el virus B, que había estado presente desde el principio de la temporada, se hizo mayoritario. Los menores de 15 años fue el grupo de edad más afectado, aunque también en adultos jóvenes se registraron tasas altas de incidencia de la enfermedad. La mayor parte de las cepas AH1N1 caracterizadas genéticamente en esta temporada estaban relacionadas con la cepa vacunal A/SolomonIsland/03/06. El mayor porcentaje de virus B caracterizados pertenecían al linaje B/Yamagata, no incluido en la vacuna estacional. En la temporada 2007-2008 se detectaron virus AH1N1 resistentes a oseltamivir en una proporción sin precedentes en Europa y muy variable entre países. En España, un 2,5% de cepas analizadas mostraron esta resistencia.

Referencias

1. Fleming DM. The contribution of influenza to combined acute respiratory infections, hospital admissions, and death in winter. *Communicable Disease and Public Health* 2000; 3: 32-38.
2. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289: 179-186. <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/289/2/179>.
3. Silvia Jiménez-Jorge, Amparo Larrauri, Salvador De Mateo Ontañón, en representación del Grupo de Vigilancia de la Gripe en España. Vigilancia de la Gripe en España. Actividad gripal en España y en el mundo en la temporada 2007-2008 (30 de septiembre de 2007 - 12 de enero de 2008). *Bol Epidemiol Semanal* 2007; 15(17): 193-196. Disponible en: <http://www.isciii.es/jsps/centros/epidemiologia/listaBoletines-Historico.jsp?year=2007>.

Figura 8

Tasas de aislamiento de virus de la gripe y VRS (%). España*. Temporada 2007-2008



* Fuente: Los datos de gripe provienen de las redes centinela de Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Cantabria, Castilla y León, Cataluña, Madrid, Navarra y Ceuta y laboratorios asociados. Los datos de VRS corresponden a muestras no centinela procedentes de Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Cantabria, Cataluña, Madrid, Navarra, Ceuta y del Laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Castilla y León).

Tabla 4

Composición de la vacuna antigripal recomendada por la OMS para las temporadas 2007-2008 y 2008-2009 en el hemisferio norte

	Cepas vacunales 2007-2008	Cepas vacunales 2008-2009
A(H1N1)	A/Solomon Island/03/2006	A/Brisbane/59/2007
A(H3N2)	A/Wisconsin/67/2005	A/Brisbane/10/2007
B	B/Malaysia/2506/2004	B/Florida/4/2006

4. Cauchemez S, Valleron AJ, Boëlle PY, Flahault A, Ferguson NM Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. *Nature*. 2008; 452: 750-754. <http://www.nature.com/nature/journal/v452/n7188/full/nature06732.html>.
5. Silvia Jiménez-Jorge, Amparo Larrauri, Salvador De Mateo Ontañón, en representación del Grupo de Vigilancia de la Gripe en España. Vigilancia de la Gripe en España. Actividad gripal en España y en el mundo en la temporada 2007-2008 (30 de septiembre de 2007 – 5 de abril de 2008). Recomendaciones para la composición de la vacuna antigripal en el hemisferio norte en la temporada 2008-2009. *Bol Epidemiol Semanal* 2008; 16(2): 13-15.
6. M. Marín Rivero, S. de Mateo Ontañón. Vigilancia de la gripe en España. Temporada 1996-1997. *Bol Epidemiol Semanal*. 1997; 5(16): 153-154. <http://www.isciii.es/jsps/centros/epidemiologia/listaBoletinesHistorico.jsp?year=1997>.
7. S. de Mateo Ontañón. Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2002-2003. *Bol Epidemiol Semanal*. 2003; 11(13): 145-156. <http://www.isciii.es/jsps/centros/epidemiologia/listaBoletinesHistorico.jsp?year=2003>.
8. Meijer A, Meerhoff T, Meuwissen L, Van Der Velden J, Paget W, European Influenza Surveillance Scheme (EISS). Epidemiological and virological assessment of influenza activity in Europe during the winter 2005-2006. *Euro Surveill* 2007; 12(9). Disponible en: www.eurosurveillance.org/em/v12n09/1209-226.asp.
9. Arkema JM, Meijer A, Paget WJ, van Casteren V, Hungnes O, Mazick A, Van Der Velden J. The influenza season has started in a number of European countries. *Euro Surveill*. 2008; 13(4): pii=8021. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=8021>.
10. European Influenza Surveillance Scheme. Declining influenza activity in Europe. *Weekly Electronic Bulletin* 2007; 28 March, Issue N° 259. Disponible en: http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi.
11. Paget J, Marquet R, Meijer A, van der Velden K. Influenza activity in Europe during eight seasons (1999-2007): an evaluation of the indicators used to measure activity and an assessment of the timing, length and course of peak activity (aspreada) across Europe. *BMC Infectious Diseases* 2007; 7(1): 141. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/7/141>.
12. Arkema JMS, Meijer A, Van Der Velden J, Paget WJ, European Influenza Surveillance Scheme (EISS). Epidemiological and virological assessment of influenza activity in Europe during the winter 2006-2007. *Euro Surveill* 2008; 13(34). Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18958>.
13. European Influenza Surveillance Scheme. Low levels of influenza activity in Europe. *Weekly Electronic Bulletin* 2007; 23 November, Issue N° 241. Disponible en: http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi.
14. Recommended composition of influenza virus vaccine for use in the 2007-2008 influenza season. *WER* 2007; 82(9): 69-76. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2007/wer8209/en/index.html>.
15. Comunicado del EISS sobre resistencia a fármacos antivirales de los virus de la gripe en Europa, Invierno 2007-2008. http://www.ecdc.europa.eu/Press/press_releases/080127_pr.html.
16. ECDC. Oseltamivir resistance in human seasonal influenza type A/H1N1 isolates in Europe (EU, EEA, EFTA countries). http://ecdc.europa.eu/Health_topics/influenza/antivirals_graph.html.
17. Nicoll A, Ciancio B, Kramarz P, en representación del "Influenza Project Team Eurosurveillance". Observed oseltamivir resistance in seasonal influenza viruses in Europe interpretation and potential implications. *Eurosurveillance*, 2008; 13(5). <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=8025>.
18. Lackenby A, Hungnes O, Dudman SG, Meijer A, Paget WJ, Hay AJ, Zambon MC Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A(H1N1) viruses in Europe. *Eurosurveillance*, 2008; 13 (5). <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=8026>.
19. Tamara J. Meerhoff, W. John Paget, Olav Hungnes, Sylvie van der Werf, Therese Popow-Kraupp, Adam Meijer, Koos van der Velden, Alan Hay, Maria Zambon en representación del EISS. Oseltamivir resistant influenza A(H1N1) viruses and baseline patient clinical characteristics during the 2007/2008 influenza season in Europe. Abstract enviado al "Third European Influenza Conference", Vilamoura (Portugal), 14-17 Septiembre de 2008. <http://www.eswiconference.org/index.asp>.
20. Influenza Activity — United States and Worldwide, 2007—08 Season. June 27, 2008. *MMWR* 2008; 57(25); 692-697. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5725a5.htm>.
21. Silvia Jiménez-Jorge, Amparo Larrauri, Salvador De Mateo Ontañón, en representación del Grupo de Vigilancia de la Gripe en España. Vigilancia de la Gripe en España. Sistema Centinela. Temporada 2006-2007. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2007; 15(7): 73-84. Disponible en: <http://www.isciii.es/jsps/centros/epidemiologia/listaBoletinesHistorico.jsp?year=2007>.
22. European Influenza Surveillance Scheme. Graphs for Europe, season 2007/2008 <http://www.eiss.org/cgi-files/figures2002.cgi?year=2008&week=20®ion=Europe&type=v>.
23. Recommended composition of influenza virus vaccine for use in the 2008-2009 influenza season. *Weekly epidemiological record* 2008;82(9):69-76. (Disponible en: <http://www.who.int/wer/2008/wer8309/en/index.html>).

Instituciones integrantes del SVGE:

Redes de médicos centinela de: Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla la Mancha, Castilla y León, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, Madrid, Navarra, País Vasco, La Rioja y Ceuta. Unidades administrativas de: Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Evaluación, Consejería de Salud, 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; Servicio de Vigilancia Epidemiológica, DGSP, Departament de Salut, Generalitat Catalunya; Àrea d'Epidemiologia, Conselleria de Sanitat, Comunitat Valenciana; Servicio de Estadística y Análisis Sanitario, Dirección General de Salud Pública, Servicio Extremeño de Salud, Junta de Extremadura; Dirección General de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid; 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, Subdirección de Salud Pública de La Rioja; Sección de Vigilancia Epidemiológica, Consejería de Sanidad y Bienestar Social de Ceut. Laboratorios de: Centro de Gripe (OMS) del Centro Nacional de Microbiología (Majadahonda-Madrid); Centro de Gripe (OMS) de la Facultad de Medicina de Valladolid; Centro de Gripe (OMS) del Hospital Clínico de Barcelona; Hospital Virgen de las Nieves de Granada; Laboratorio del Hospital Miguel Servet de Zaragoza; Laboratorio del Hospital N^o Sr^a de Covadonga (Hospital Central de Asturias) de Oviedo; Laboratorio del Hospital Son Dureta de Palma; Laboratorio del Hospital Dr. Negrín de Las Palmas; Laboratorio del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander; Instituto Valenciano de Microbiología; Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres; Laboratorio de la Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona); Laboratorio de Microbiología. Hospital Donostia. País Vasco; Hospital San Pedro de la Rioja de Logroño; Laboratorio de Microbiología del Hospital de INGESA de Ceuta; Laboratorios de Microbiología CH de Vigo y de Ourense (Galicia) y Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia. Coordinadores del SVGE: Área de Vigilancia de la Salud Pública, Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII; Unidad de Virología, Centro Nacional de Microbiología, ISCIII.