

ORIGINAL

Análisis de la temporada gripal 2017-2018, predominio del linaje Yamagata de la gripe B en los adultos

Analysis of the influenza season 2017-2018, predominance of the Yamagata lineage of influenza B in adults

Jordi Reina¹, Pablo Fraile¹, Joaquín Dueñas², Olga Hidalgo³, Joan Vidal⁴, Melchor Riera⁵

1. Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Sección de Infecciosas 2. Servicio de Pediatría
3. Servicio de Medicina Preventiva. 4. Servicio de Urgencias 5. Sección de Infecciosas
Hospital Universitario Son Espases

Correspondencia

Jordi Reina

Unidad de Virología, Servicio de Microbiología

Hospital Universitario Son Espases

Carretera de Valldemossa s/n 07010 - Palma de Mallorca

E-mail: jorge.reina@ssib.es

Recibido: 21 - II - 2019

Aceptado: 24 - IV - 2019

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.34.02.22

Resumen

Introducción: Se analizan las características epidemiológicas y virológicas de la temporada gripal 2017-2018 en sus aspectos de mortalidad y grupos etáneos.

Pacientes y método: Las muestras respiratorias proceden tanto de la Red Centinela de Vigilancia de la Gripe como de los pacientes atendidos en urgencias y hospitalizados en nuestro centro fueron sometidas a la detección de los virus respiratorios mediante una técnica de amplificación genómica comercial, tipo RT-PCR (Allplex Respiratory Panel; Seegen, Corea del Norte), que identifica de forma simultánea y diferencial 16 virus respiratorios distintos. Entre ellos los virus gripales A (H1N1)pdm09 y A(H3N2) y el virus gripal tipo B, aunque no diferencias entre sus dos linajes.

Resultados: A lo largo de la temporada gripal se han analizado 6.465 muestras respiratorias, de las cuales 3.228 (49.9%) fueron consideradas positivas (detección de algún virus respiratorio). De ellas, en 1.232 se detectó un virus gripal, representando el 19% de todas las muestras procesadas y el 38.2% de todas las muestras positivas. De todos los virus gripales detectados, 661 (53.6%) fueron identificados como gripe A y 571 (46.4%) gripe B. La RCVG aportó 127 (10.3%) muestras positivas, 58 (8.7%) gripe A y 69 (12%) gripe B. El resto de muestras positivas, 1.105 (89.7%), procedían del ámbito hospitalario, es decir 603 (91.3%) eran gripe A y 502 (88%) eran gripe B. En cuanto a los subtipos de la gripe A se detectaron 415 (62.7%) casos del subtipo A (H1N1)pdm09, 38 (9.1%) de la RCVG y 377 (90.9%) del ámbito hospitalario. Del subtipo A (H3N2) se detectaron 246 (37.3%) casos, de los cuales 20 (8.1%) pertenecían a la RCVG y 226 (91.9%) al ámbito hospitalario. Al analizar los subtipos sobre el total de muestras de cada procedencia se comprueba como de los 58 casos de gripe A pertenecientes a la RCVG 38 (65.5%) eran A (H1N1)pdm09 y 20 (34.5%) A (H3N2). En el ámbito hospitalario, de los 603 casos de gripe A, 377 (62.5%) eran A (H1N1)pdm09 y 226 (37.5%) eran A (H3N2), no observándose diferencias significativas.

Conclusiones: La temporada gripal 2017-2018 debe considerarse como una temporada atípica en la que la cocirculación de los cuatro tipos/subtipos gripales determinó la mayor tasa epidemiológica y el mayor número de casos registrado en las Islas Baleares.

Palabras clave: gripe, temporada 2017-2018, epidemiología, virus gripales.

Abstract

Introduction: The epidemiological and virological characteristics of the 2017-2018 flu season in its aspects of mortality and age groups are analyzed.

Patients and method: Respiratory samples from both the Sentinel Influenza Surveillance Network and patients treated in the emergency room and hospitalized in our center were subjected to the detection of respiratory viruses using a commercial genomic amplification technique, type RT-PCR (Allplex Respiratory Panel, Seegen, North Korea), which identifies 16 different respiratory viruses simultaneously and differentially. Among them influenza viruses A (H1N1) pdm09 and A (H3N2) and influenza virus type B, although no difference between their two lineages.

Results: During the flu season, 6,465 respiratory samples were analyzed, of which 3,228 (49.9%) were considered positive (detection of a respiratory virus). Of these, in 1,232 a flu virus was detected, representing 19% of all processed samples and 38.2% of all positive samples. Of all the influenza viruses detected, 661 (53.6%) were identified as influenza A and 571 (46.4%) influenza B. The RCVG contributed 127 (10.3%) positive samples, 58 (8.7%) group A and 69 (12%) Influenza B. The rest of the positive samples, 1,105 (89.7%), came from the hospital setting, that is, 603 (91.3%) were influenza A and 502 (88%) were influenza B. Regarding the subtypes of influenza A, They detected 415 (62.7%) cases of the subtype A (H1N1) pdm09, 38 (9.1%) of the

RCVG and 377 (90.9%) of the hospital setting. Subtype A (H3N2) detected 246 (37.3%) cases, of which 20 (8.1%) belonged to the RCVG and 226 (91.9%) to the hospital setting. When analyzing the subtypes on the total samples of each provenance, it is verified that of the 58 cases of influenza A belonging to the RCVG 38 (65.5%) were A (H1N1) pdm09 and 20 (34.5%) A (H3N2). In the hospital setting, of the 603 cases of influenza A, 377 (62.5%) were A (H1N1) pdm09 and 226 (37.5%) were A (H3N2), no significant differences were observed.

Conclusions: The 2017-2018 flu season should be considered as an atypical season in which the co-circulation of the four flu types / subtypes determined the highest epidemiological rate and the highest number of cases registered in the Balearic Islands.

Keywords: flu, 2017-2018 season, epidemiology, influenza viruses.

Introducción

La gripe es una enfermedad vírica causada por los virus gripales A y B (virus influenza A y B) que se presenta anualmente como brotes epidémicos invernales con una duración media 6-8 semanas. La gripe es una enfermedad considerada como benigna pero con un alto índice de morbilidad, especialmente en las edades extremas de la vida^{1,2}.

Las cepas gripales humanas del tipo A presentan un genoma RNA de una sola cadena segmentado¹⁻⁴. Desde el punto de vista genético las cepas gripales presentan una serie de mutaciones puntuales, inducidas por la presión selectiva del sistema inmunológico, que determinan pequeños cambios antigénicos designados como deriva antigénica (origen de las epidemias de gripe). Este fenómeno es en parte el responsable de la necesidad anual de actualizar las vacunas en cada temporada. Además de ello, estos virus son capaces de intercambiar segmentos genómicos con otros virus de diferentes especies animales, en un proceso designado como reasortamiento, dando lugar a un cambio antigénico profundo y a la aparición de una cepa con un subtipo nuevo frente al cual la población humana generalmente carece de memoria inmunológica (origen de las pandemias de gripe)^{3,5-7}.

Debido al impacto de la gripe sobre la comunidad y la salud pública se decidió implantar una vigilancia activa de la misma basada en la Red Centinela de Vigilancia de la Gripe (RCVG), que actúa a nivel a través de médicos de familia y pediatras, y de la vigilancia activa de los casos graves, que vigilan la morbilidad y mortalidad de los casos ingresados en base a los pacientes diagnosticados por la Red Española de Laboratorios de Gripe (RELEG)⁸⁻¹⁰.

La temporada gripal 2017-2018 se caracterizó por un dato epidemiológico no habitual que fue la cocirculación de los dos subtipos de la gripe A (H1N1)pdm09 y (H3N2) y de los dos linajes de la gripe B (Victoria y Yamagata), aunque en porcentajes variables y distintos entre ellos. Además uno de los linajes de la gripe B, el que posteriormente fue el predominante, no estaba incluido en la

vacuna antigripal de esta temporada recomendada por la Organización Mundial de la Salud. Todo ello comportó una situación epidemiológica compleja que nos ha parecido interesante analizar y extraer conclusiones de futuro.

Material y Métodos

La temporada gripal 2017-2018 se inició la semana 40 de 2017 y finalizó la semana 20 de 2018 (duración 33 semanas). A lo largo de la misma nuestro laboratorio recibe y procesa muestras respiratorias, preferentemente aspirados nasofaríngeos en <3 años y frotis faríngeos en >3 años, aunque también se procesan otras muestras respiratorias (esputo, aspirado traqueal, broncoaspirado o lavado broncoalveolar). Las muestras proceden tanto de la RCVG como de los pacientes atendidos en urgencias y hospitalizados en nuestro centro.

A cada una de las mismas se les realiza la detección de virus respiratorios mediante una técnica de amplificación genómica comercial, tipo RT-PCR (Allplex Respiratory Panel; Seegen, Corea del Norte), que identifica de forma simultánea y diferencial 16 virus respiratorios distintos. Entre ellos los virus gripales A (H1N1)pdm09 y A(H3N2) y el virus gripal tipo B, aunque no diferencia entre sus dos linajes. Estos linajes fueron caracterizados por el Laboratorio de Gripe del Centro Nacional de Microbiología (Madrid).

Resultados

A lo largo de la temporada gripal se han analizado 6.465 muestras respiratorias, de las cuales 3.228 (49.9%) fueron consideradas positivas (detección de algún virus respiratorio). De ellas, en 1.232 se detectó un virus gripal, representando el 19% de todas las muestras procesadas y el 38.2% de todas las muestras positivas.

En la **figura 1** se presenta los datos comparativos de las tasas epidemiológicas comunitarias (RCVG) y el número de casos de gripe detectados en las dos últimas temporadas. Como se puede observar la tasa máxima

de la temporada anterior alcanzó el valor de 112 casos/100.000 en la semana 1, frente a la actual de 230 casos/100.000 de la semana 4, un valor que duplica en el anterior. Del mismo modo se presenta el número de casos de gripe detectados comprobando como en la temporada anterior el pico máximo se alcanzó la semana 52 con 54 casos, mientras que en la actual ha sido de 145 casos en la semana 3.

Figura 1: Comparación entre las tasas epidemiológicas y el número de casos de gripe detectados en las dos últimas temporadas.

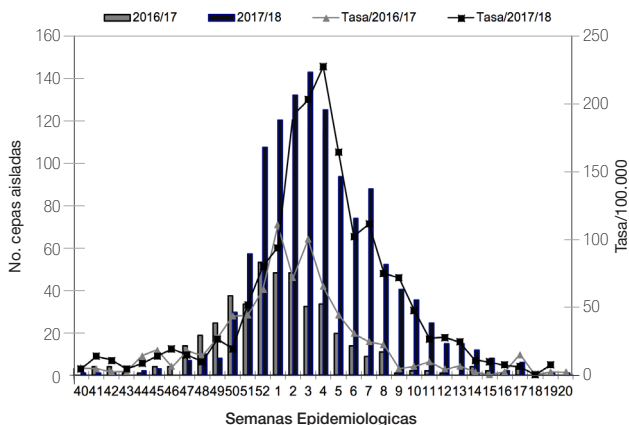
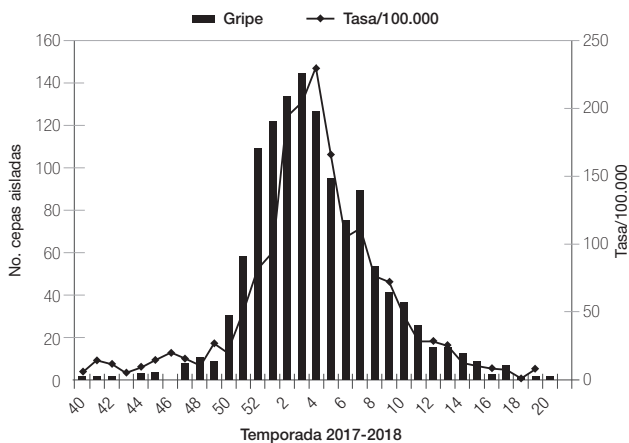


Figura 2: Evolución de las tasas epidemiológicas y número de casos detectados a lo largo de las semanas de la temporada 2017-2018.



La evolución del número de casos y de los valores de las tasas de la temporada 2017-2018 se presentan en la **figura 2**. Durante seis semanas el número de casos estuvo por encima de la tasa, lo cual indica un mayor número de casos de procedencia hospitalaria.

Los 1.232 casos detectados en la temporada 2017-2018 han representado el mayor número desde que se inició la vigilancia activa de la gripe (**Figura 3**). El número de casos ha sido incluso superior al detectado durante la pandemia gripal de 2009 (**Figura 3**).

De todos los virus gripales detectados, 661 (53.6%) fueron identificados como gripe A y 571 (46.4%) gripe B. La RCVG aportó 127 (10.3%) muestras positivas, 58 (8.7%) gripe A y 69 (12%) gripe B. El resto de muestras positivas, 1.105 (89.7%), procedían del ámbito hospitalario, es decir 603 (91.3%) eran gripe A y 502 (88%) eran gripe B.

En cuanto a los subtipos de la gripe A se detectaron 415 (62.7%) casos del subtipo A (H1N1)pdm09, 38 (9.1%) de la RCVG y 377 (90.9%) del ámbito hospitalario. Del subtipo A (H3N2) se detectaron 246 (37.3%) casos, de los cuales 20 (8.1%) pertenecían a la RCVG y 226 (91.9%) al ámbito hospitalario.

Al analizar los subtipos sobre el total de muestras de cada procedencia se comprueba como de los 58 casos de gripe A pertenecientes a la RCVG 38 (65.5%) eran A (H1N1)pdm09 y 20 (34.5%) A (H3N2). En el ámbito hospitalario, de los 603 casos de gripe A, 377 (62.5%) eran A (H1N1)pdm09 y 226 (37.5%) eran A (H3N2), no observándose diferencias significativas. La evolución global de los diferentes tipos y subtipos detectados a lo largo de la temporada se presentan en la **figura 4**.

Figura 3: Evolución del número de casos de gripe detectados en cada una de las diferentes temporadas.

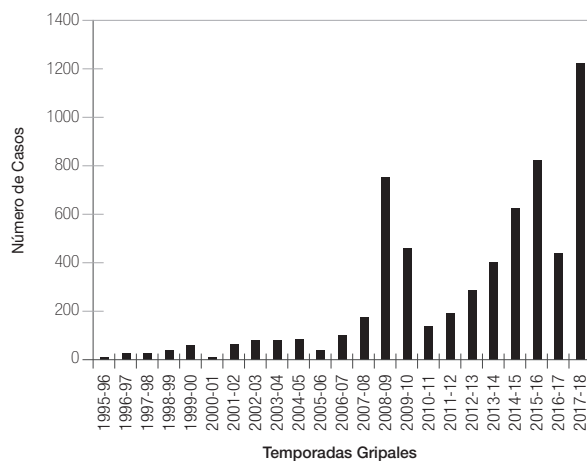
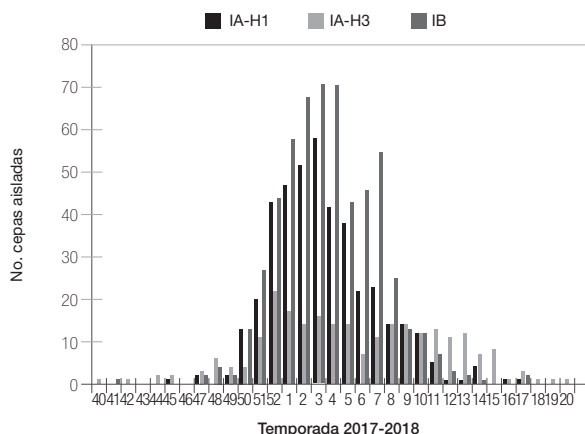


Figura 4: Evolución a lo largo de cada una de las semanas de la temporada 2017-2018 los subtipos A(H1N1)pdm09, A(H3N2) y gripe B.



Uno de los parámetros que establece la incidencia de los casos de gripe en cada temporada es los porcentajes de positividad de los virus gripales en relación al total de muestras procesadas (Figura 5) y sobre el total de muestras positivas (Figura 6). En el pico máximo de la onda epidémica se obtuvo un 42% de positividad en todas las muestras (25% temporada anterior) y del 74% sobre el total de muestras positivas (38% temporada anterior).

Figura 5: Evolución de los porcentajes de positividad sobre el total de muestras analizadas en las dos últimas temporadas gripales.

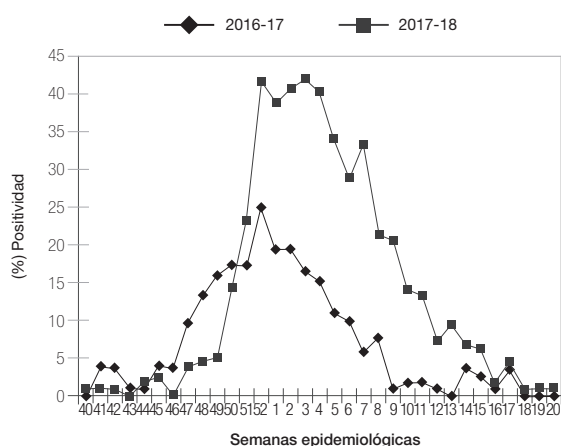


Figura 6: Evolución de los porcentajes de positividad sobre el total de muestras positivas a virus respiratorios.

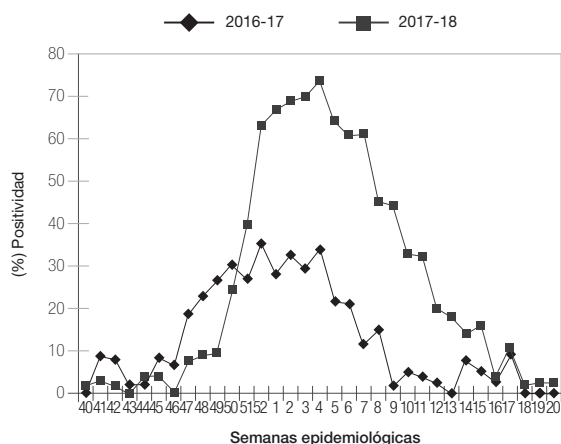
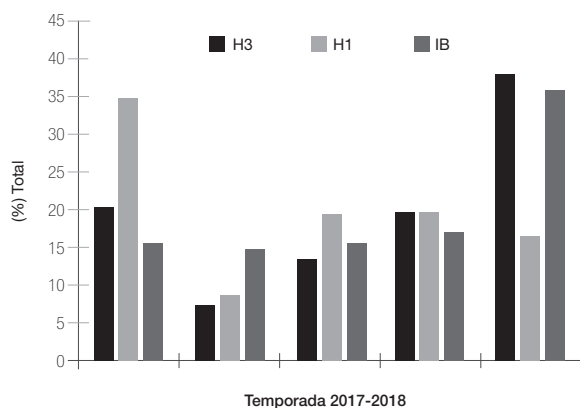


Figura 7: Evolución de los porcentajes de positividad de cada uno de los tipos y subtipos gripales en función de la edad de los pacientes.



Otro dato interesante de la temporada lo constituye la distribución de los diferentes casos en función de la edad de los pacientes. Así en la figura 6 se presenta la positividad en función de la edad y, especialmente, el tipo o subtipo gripal. De esta forma el 30.2% de todos los casos se presentaron en menores de 15 años y el 69.8% en adultos. Al analizar los grupos de edad y el tipo de virus gripal detectado (Figura 7) se observa un predominio evidente del subtipo (H1N1)pdm09 en la población infantil y un predominio significativo del subtipo (H3N2) y de la gripe B en los adultos, especialmente en los >66 años.

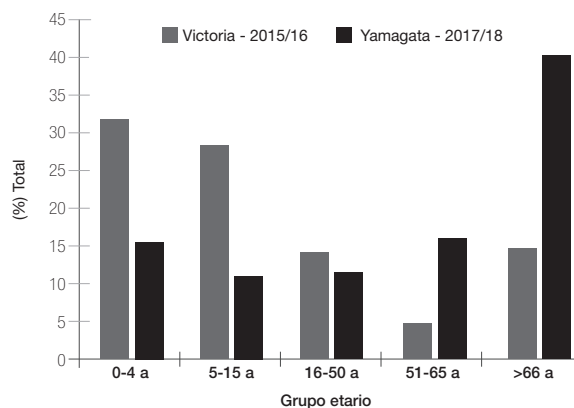
La caracterización de los virus tipo B detectados en nuestro hospital y el conjunto nacional han demostrado que cerca del 90% pertenecían al linaje Yamagata. Al analizar la distribución de este linaje con el linaje Victoria que predominó en la temporada 2015-2016 (Figura 8) se observa un claro predominio del Yamagata en la población adulta y muy especialmente en la de mayores de 66 años (40%). El linaje Victoria predominó en la población infantil por debajo de los 15 años.

Discusión

Tal y como se ha mencionado, el impacto de la gripe sobre salud pública es tan importante, elevado número casos en un período corto de tiempo (unas 12 semanas), que determina una saturación de las consultas de los centros de salud y de las urgencias e ingresos hospitalarios⁵⁻⁷.

Por ello se implementó un sistema de vigilancia activa, tanto a nivel comunitario como hospitalario, que realice un seguimiento semanal de la incidencia (tasas epidemiológicas) y del número de casos. A su vez estos casos deber caracterizarse a nivel de tipo y subtipo para comprobar que las cepas circulantes coincidan o no con las incluidas en la vacuna recomendada para la temporada⁸⁻¹⁰.

Figura 8: Distribución comparativa entre las edades de los casos de gripe B linajes Victoria y Yamagata detectados en cada temporada epidémica.



La temporada 2017-2018 se inició precozmente puesto que ya en octubre se habían detectado 3 casos, el número fue ascendiendo en noviembre para alcanzar los 205 en diciembre. Este comportamiento epidemiológico no es habitual ya que en la temporada anterior se había iniciado más tardíamente. Entre las últimas temporadas, el 60% se iniciaron en el mes de enero y alcanzaron el máximo en febrero¹¹⁻¹⁴.

El inicio precoz de la gripe determinó que el pico máximo de incidencia de casos fuera el mes de enero de 2018 (576 casos, 46.7% del total) y la tasa máxima comunitaria fuera la semana 4 de este mismo mes (230 casos/100.000).

No existe un patrón epidemiológico típico y propio de la gripe, sólo conocemos tendencias históricas de la misma. Por ello el inicio precoz no es más que una de esas incertidumbres gripales que nos dificultan la adopción de medidas adecuadas. Además se detectaron los primeros casos de gripe cuando todavía no había finalizado el período de la vacunación antigripal, lo cual pudo afectar a personas todavía no vacunadas (mayores de 66 años) y con posibilidades de vacunarse¹²⁻¹⁴.

La temporada gripal analizada podría considerarse históricamente como la de mayor número de casos detectados; de este modo los 1.232 casos han representado el 19.7% de los 6.248 casos diagnosticados desde 1995 hasta 2018. En comparación con la temporada anterior representan un aumento de unas tres veces (443 casos en 2016-2017) y muy por encima del anterior pico de 759 casos en la temporada 2008-2009^{13,15}.

En esta temporada se ha observado una circulación ligeramente superior de la gripe A (53.6%) frente a la gripe B (46.4%). La gripe A siempre puede detectarse en todas las temporadas gripales, mientras que la gripe B acostumbra a presentar un patrón epidemiológico bianual; en esta temporada le correspondía circular a la B y de forma intensa al encontrar gran parte de la población sin protección inmunológica frente a la misma.

Entre los subtipos de la gripe A, se ha podido detectar un predominio del A (H1N1)pdm09 con un 62.7%; este subtipo introducido en la pandemia de 2009 circula ininterrumpidamente desde ese momento y con una incidencia elevada aunque variable. El subtipo A (H3N2) ha representado el 37.3% de los casos; este subtipo es mucho más variable en cada epidemia pero se caracteriza por afectar preferentemente a la población de mayor edad con patologías crónicas, a diferencia del subtipo pandémico que predomina en la población infantil y de adultos jóvenes¹³⁻¹⁵.

La gripe B ha representado esta temporada el 46.4% de todos los casos; en la serie histórica el porcentaje de participación etiológica ha oscilado entre el 0 al 78% (),

por lo tanto es de nuevo impredecible su circulación antes del inicio de una nueva temporada, aunque al tener un comportamiento bianual, es muy posible que en la próxima temporada 2018-2019 no presente un porcentaje de circulación tan elevado^{16,17}.

El impacto, la morbilidad y mortalidad de la gripe depende fundamentalmente de los tres siguientes elementos, el virus gripal, la vacuna (composición y concordancia) y el huésped (edad, respuesta inmune, patologías crónicas...). Referente al virus gripal, además del tipo y subtipo, es esencial conocer el grado de penetración entre la población diana. De este modo conocer su porcentaje semanal de detección es una herramienta esencial para realizar el seguimiento epidemiológico.

En esta temporada, y en comparación con la anterior, los porcentajes de positividad de los virus gripales frente a la totalidad de las muestras respiratorias han sido muy superiores. De este modo se alcanzó el valor del 42% de todas las muestras respiratorias durante la semana 3 frente al 16.6% de la temporada anterior. Además el porcentaje de positividad de los virus gripales en el conjunto de todas las muestras respiratorias positivas a cualquier virus respiratorio fue del 74% en la semana 4 de enero, frente al 34% de la temporada 2016-2017. Todos estos datos demuestran y confirman la elevada incidencia y penetración de la gripe en la anterior temporada y su impacto en los centros de salud y las urgencias hospitalarias^{13,15,18}.

Otro de los elementos claves del comportamiento gripal es el huésped, es decir el ser humano. La morbilidad y mortalidad de la gripe es mucho más elevada en la población con edad >66 años que además presenten patologías crónicas que favorecen la infección y el desequilibrio fisiológico¹⁸.

Al analizar la distribución de los subtipos por edades, hemos comprobado un predominio evidente del subtipo A (H3N2) y de la gripe B en la población de mayor edad. Además de los 114 casos de gripe grave ingresados en la última temporada, 10 (8.7%) fallecieron, de ellos 8 (80%) por gripe B y 2 por gripe A (H3N2) (20%). El subtipo A (H3N2) se caracteriza por afectar a la población de mayor edad y su letalidad es cercana al 15%, frente al 7.8% del subtipo A (H1N1)pdm09¹⁶⁻¹⁸.

La elevada letalidad de la gripe se puede explicar por el linaje circulante predominante. Durante la temporada 2017-2018 circulo por todo el país el linaje Yamagata (90% de los casos de gripe a nivel nacional)(), en nuestra comunidad ocurrió el mismo fenómeno¹⁹⁻²².

Diferentes estudios han demostrado que el linaje Yamagata de la gripe B afecta preferentemente a la población de >66 años con comorbilidades e inmunosenescencia²⁰⁻²². Parece que la proteína NS1 de esta gripe posee

una mayor capacidad para inducir una respuesta inmune en esta población, que junto a las patologías crónicas y la ausencia de vacunación, han determinado del 13.5% (8/58 casos graves de gripe B)^{16,17}. De este modo la letalidad global de la gripe B en las temporadas 2012-2017 fue tan solo del 2.1%, pasando a ser del 2012-2018 del 8.4% a expensas del brote de gripe B linaje Yamagata.

Finalmente y como ya se ha mencionado, la vacuna frente a la gripe es la única herramienta de prevención de que se dispone. Por lo tanto si sólo el 47.7% de las personas de >65 años se vacunaron la última temporada, parece evidente que no se está logrando inmunidad de grupo y tan solo de tipo individual. Además en esta temporada se creó "gripe perfecta" ya que además de circular los dos subtipos de la gripe A, circuló mayoritariamente el linaje Yamagata de la gripe B que no estaba incluido en la com-

posición de la vacuna trivalente (contenía sólo el linaje Victoria) frente a la gripe recomendada por la OMS. A pesar de que algunos estudios demuestran un cierto grado de inmunidad cruzada entre ellos, no ha sido suficiente para el control efectivo durante la temporada 2017-2018.

En resumen la temporada gripal 2017-2018 debe considerarse como una temporada atípica en la que la cocirculación de los cuatro tipos/subtipos gripales determinó la mayor tasa epidemiológica y el mayor número de casos registrado en las Islas Baleares.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hayden FG, Palese P. Influenza virus. En: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (eds.). *Clinical virology*. Churchill Livingstone Inc, New York, 1997, p.911-42.
- Ito T, Kawaoka Y. Avian influenza. En: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds.). *Textbook of influenza*. Blackwell Science, Oxford, 1998, p.126-36.
- Wright PF, Webster RG. Orthomyxoviruses. En: Knipe DM, Howley PM (eds.). *Fields virology* (4th). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001, p.1533-79.
- Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. En: Knipe DM, Howley PM (eds.). *Fields virology* (4th). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001, p.1487-532.
- Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med* 2000; 51:407-21.
- Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 2017; 390:697-708.
- Kidd M. Influenza viruses: update on epidemiology, clinical features, treatment and vaccination. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20:242-6.
- de Mateo S. La importancia de la vigilancia en el control y la prevención de la gripe. *Vacunas* 2002; 3(S1): 9-13.
- Zurriaga Llorens O, Peñalver Herrero J. Los sistemas centinela como herramienta para la vigilancia de la gripe y conocimiento de sus características. *Vacunas* 2002; 3 (S1): 14-5.
- Diario Oficial de la Unión Europea. Decisión de la comisión de las Comunidades Europeas de 28/IV/2008 que modifica la Decisión 2002/253/CE por la que se establecen las definiciones de casos para comunicar las enfermedades transmisibles a la red comunitaria, de conformidad con la Decisión nº2119/98/CE del Parlamento Europea y del Consejo. 1 de Mayo de 2009. L110/58-9.
- World Health Organization Regional Office for Europe. Guidance for sentinel influenza surveillance in humans. Updated-May 2011. www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0020/90443/E92738.pdf.
- Sistema de Vigilancia de Gripe en España. Guía de Procedimientos para la vigilancia de la gripe en España. Instituto de Salud Carlos III. 2014.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)-WHO Regional Office for Europe. Europe weekly influenza update. *Flu News Europe*. 2018.
- Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Informe de vigilancia de la gripe en España. Temporada 2017-2018. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. 2018.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Influenza virus characterization. *Surveillance Report. Summary Europe*, June 2018.
- Reina J, López de Bilbao C, Riera M. Análisis de los casos graves de gripe epidémica y su letalidad en las últimas 5 temporadas. *Med.Clin. (Barc.)* 2018; 151:82-3
- Reina J, López de Bilbao C, Riera M. Predominio de la gripe B linaje Yamagata en los adultos en la temporada gripal 2017-2018. *Med.Clin. (Barc.)* 2019; (En prensa)
- Kwok KO, Riley S, Perera RA, Wei WW, Chu DK, Barr IG et al. Relative incidence and individual level severity of seasonal influenza A (H3N2) compared with 2009 pandemic H1N1. *BMC Infect Dis* 2017; 17:337.
- WHO influenza at the human-animal interface. Summary and assessment. 7 March to 28 May 2018.
- Tan Y, Guan W, Lam TT, Pan S, Wu S, Zhan Y et al. Differing epidemiological dynamics of influenza B virus lineages in Guangzhou, Southern China, 2009-2010. *J Virol* 2013; 87:12447-56.
- Socan M, Prosenc K, Ucakar V, Berginc N. A comparison of the demographic and clinical characteristics of laboratory-confirmed influenza B Yamagata and Victoria lineage infection. *J Clin Virol* 2014; 61:156-60.
- Xu C, Chan KH, Tsang TK, Fang VJ, Fung RT, Ip DK et al. Comparative epidemiology of influenza B Yamagata and Victoria-lineage viruses in households. *Am J Epidemiol* 2015; 182:705-13.