

Evaluación de riesgo sobre la evolución de la actividad gripal en la temporada 2017-18

22 de diciembre de 2017 (semana 50/2017)

Contexto

En este documento se presenta la situación de la actividad gripal en la semana 50/2017, en la que se inicia la epidemia gripal 2017-18. Se basa en la información suministrada por el Sistema de Vigilancia de Gripe en España, en el que se recogen datos de diversos sistemas y fuentes de información dentro de atención primaria y secundaria del Sistema Nacional de Salud, Laboratorios de gripe, Servicios de Salud Pública de las comunidades autónomas (CCAA) y fuentes secundarias de información. El objetivo es proporcionar una información sobre la evolución de la actividad gripal en España y su posible impacto sobre la población, especialmente en los grupos de riesgo de complicaciones por gripe, que pueda apoyar a los profesionales de salud pública y otros profesionales sanitarios en la adopción de las medidas de control de la enfermedad.

Situación en Europa y en el Mundo

La actividad gripal en Europa permanece baja en la gran mayoría de los países que notifican al Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC), si bien ya ha empezado a aumentar en varios de ellos: en la semana 49/2016 se alcanzó un porcentaje de positividad del 10% en las muestras centinela en 11 países, lo que supone una circulación temprana de virus gripales, aunque no tanto como en la temporada pasada. El 60% de los virus detectados en Europa hasta el momento actual son tipo B, y el 40% tipo A. De los virus tipo A subtipados, el 53% son A(H3N2), y de los virus tipo B adscritos a linaje, el 96% son B/Yamagata.

Aunque pocos todavía en número, el 65% de los virus A(H3N2) cuya caracterización genética se ha notificado pertenecen al grupo 3C.2a, grupo incluido en la vacuna recomendada por la OMS para el hemisferio norte en la temporada 2017-18¹, y el 35% al grupo 3C.2a1, antigénicamente similares a los del grupo 3C.2a². De 55 virus tipo B caracterizados genéticamente, seis pertenecían al linaje B/victoria grupo 1A (B/Brisbane/60/2008), incluido en la vacuna trivalente, y 49 al linaje Yamagata grupo 3 (B/Phuket/3073/2013) no incluido en ella. Hasta la semana 49/2016, ninguno de los virus B/Victoria caracterizados en Europa presentaban la delección 162 y 163 característica de un nuevo subcluster genético que ha circulado en Canadá, Trinidad, USA y Hong Kong³.

El 73% de los pacientes ingresados hasta el momento en UCI en Europa presentaban una infección por virus A [A(H3N2) y A(H1N1)pdm09 al 50%] y el 23% por B, mientras que entre los hospitalizados fuera de UCI el porcentaje de infecciones con virus B era mayor (46%).

¹ World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season. Geneva: WHO. 2 March 2017. Available from:

http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201703_recommendation.pdf?ua=1

² Flu News Europe. Joint ECDC_WHO/Europe weekly influenza update. <https://flunewseurope.org/>

³ Influenza virus characterisation, Summary Europe, November 2017. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/influenza-virus-characterisation-summary-europe-november-2017>

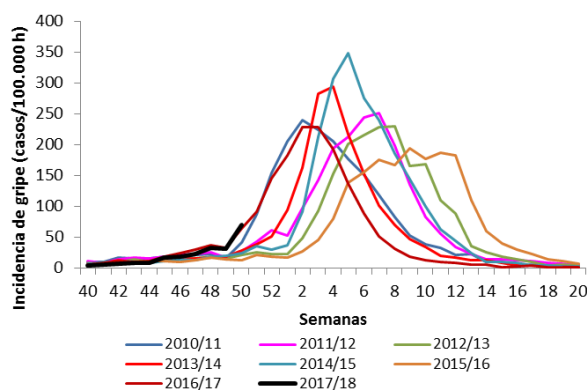
En la zona templada del hemisferio norte la actividad gripal continúa incrementándose, mientras que en la zona templada del hemisferio sur la actividad gripal ha descendido a niveles de inter-temporada. A nivel mundial la mayoría de detecciones corresponden a los virus A(H3N2) y B/Yamagata. El aumento de la actividad gripal se observa también en Estados Unidos⁴ y de forma más acusada Canadá, en ambos países asociada a un predominio de virus A(H3N2), aunque en el caso de Canadá, el número de detecciones B es superior al de otras temporadas en la semana equivalente. Así, las cifras actuales de detecciones de virus tipo B no suelen alcanzarse en Canadá hasta mediados de febrero⁵.

Situación en España

Situación en atención primaria. Sistemas Centinela

La tasa de incidencia semanal de gripe en la temporada previa 2017-18 ha superado el umbral basal en la semana 50/2017 comenzando el periodo epidémico gripal (Figura 1). Hasta el momento está siguiendo una evolución similar en el tiempo a la temporada previa 2016-17 y a la 2010-11 en las que se alcanzó el pico de la epidemia gripal en las semana 3/2017 y 2/2011 respectivamente. En el resto de las temporadas post-pandémicas se cruzó el umbral epidémico entre una y cinco semanas más tardes y el pico de la epidemia gripal se alcanzó entre las semanas cuatro y ocho del segundo año de la temporada. Todas las epidemias gripales alcanzaron un nivel de intensidad medio, con excepción de la temporada 2014-15 que presentó un nivel alto en el pico de la epidemia.

Figura 1. Incidencia semanal de gripe. Sistema centinela de Vigilancia de la Gripe en España (ScVGE), temporadas 2010-11 a 2017-18, España



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

Siete de diecisiete redes centinela señalan tasas de incidencia gripe por encima de su umbral epidémico y la circulación de virus gripales es generalizada en todo el territorio vigilado.

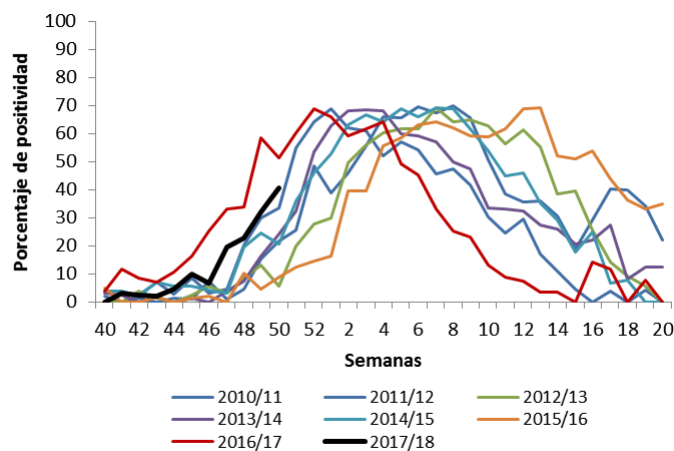
Por grupos de edad la incidencia de gripe es mayor en menores de 15 años y está en aumento en todos los grupos de edad.

⁴ FluView. Weekly influenza surveillance report. CDC. Disponible en: https://www.cdc.gov/flu/weekly/pdf/External_F1649.pdf

⁵ FluWatch report: December 3, 2017 to December 9, 2017 (week 49). Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/flu-influenza/influenza-surveillance/weekly-influenza-reports.html>

La actividad ha estado asociada a la circulación mayoritaria de virus B desde el principio de la temporada con un porcentaje de B superior al 80% desde la semana 46/2017. Este predominio es generalizado a todo el territorio vigilado con excepción de la Comunitat Valenciana donde se señala en la semana 50/2017 una circulación mayoritaria de virus A(H3N2). La tasa de positividad a nivel nacional ha aumentado progresivamente desde hace cuatro semanas y en el inicio de la epidemia de esta temporada un 40% de las muestras tomadas por los médicos centinela han sido positivas a virus gripales (Figura 2).

Figura 2. Porcentaje de positividad semanal. ScVGE, temporadas 2010-11 a 2017-18, España.



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

Este valor de tasa de detección viral se acerca al observado en la temporada previa en la que se cruzó el umbral en la misma semana, pero se anticipa en el tiempo a lo observado en el resto de temporadas postpandémicas (figura 2).

En las temporadas con predominio de virus de la gripe B el mayor porcentaje de positividad a este virus se observa siempre en el grupo de 5-14 años (Figura 3). Este comportamiento se reproduce hasta el momento en las infecciones confirmadas de gripe centinela que acuden a consultas de atención primaria esta temporada (Figura 4).

Figura 3. Porcentaje de positividad a virus de la gripe B. ScVGE, temporadas estacionales con predominio de virus B, España.

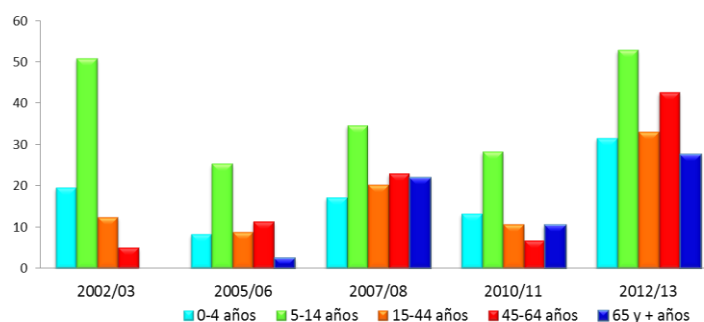
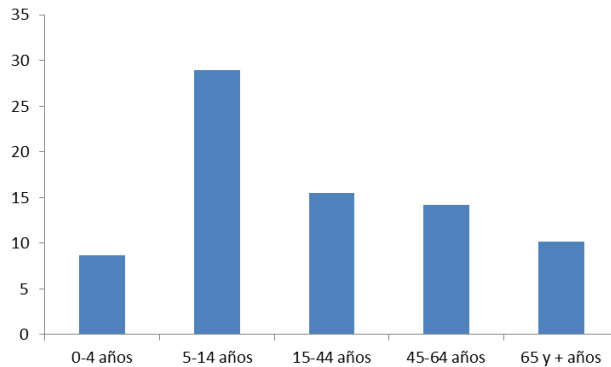


Figura 4. Porcentaje de positividad a virus de la gripe B. ScVGE, temporadas estacionales con predominio de virus B, temporada 2017-18, España.



La sintomatología de la infección por virus de la gripe y el virus respiratorio sincitial (VRS) es muy similar y ambos circulan cada año en invierno. Hasta el momento de la temporada, la pendiente de ascenso en la circulación de VRS ha superado a la de la gripe, mostrando signos de estabilidad en las últimas dos semanas. Si se confirmara en la próxima semana este descenso nos encontraríamos ante una evolución bastante habitual en la que la disminución en la circulación de VRS señala el desarrollo de la onda epidémica de gripe.

Los indicadores de transmisibilidad de la epidemia se pueden expresar en términos de tasas de incidencia semanal de gripe y de porcentajes de positividad. Hasta el momento se está desarrollando una epidemia con niveles de transmisibilidad bajos, debido a que las tasas de incidencia son todavía bajas, si bien la intensidad de circulación gripal es considerable. Es de esperar un aumento de ambos indicadores en las semanas próximas con la consiguiente repercusión en el nivel de transmisibilidad de la actividad gripal, a nivel global y por grupos de edad.

Información virológica

De las 209 detecciones centinelas notificadas desde el inicio de la temporada 2017-18 hasta el momento, el 81% son tipo B y el 19% tipo A [94% de A(H3N2) entre los virus A subtipados].

Para la caracterización genética de los virus que han sido enviados al Centro Nacional de Microbiología (CNM), tanto los aislamientos en cultivos celulares así como los detectados en muestras clínicas, se ha analizado la subunidad HA1 del gen de la hemaglutinina viral. Para la caracterización antigénica hay que considerar que los ensayos de inhibición de la hemaglutinación, que son el método de referencia para los estudios antigénicos, no pueden ser utilizados para los virus A(H3N2) circulantes debido a una pérdida de la capacidad de unión de dichos virus con los eritrocitos utilizados en dicha técnica. Los ensayos de neutralización podrán ser utilizados durante esta temporada tras una adaptación técnica a los virus circulantes actuales.

Se han podido caracterizar 9 virus de la gripe A(H3N2) de los cuales 7 pertenecen al grupo genético 3C.2a1 (similares a A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016), y 2 al grupo 3C.2a (A/HongKong/4801/2014). El grupo 3C.2a1, que durante la temporada pasada se denominó A/Bolzano/7/2016, ha cambiado de nomenclatura después de que un representante de este grupo, A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, fuera seleccionado como componente H3 de la vacuna del

hemisferio Sur en la temporada 2018⁶. Aún no se ha determinado la concordancia antigénica de estos virus con la cepa vacunal de la temporada 2017-18 (A/HongKong/4801/2014).

Se han caracterizado 2 virus A(H1N1), del grupo genético 6B.1 (similares a A/Michigan/45/2015), concordante con la cepa vacunal.

En lo que respecta a los virus de la gripe B, se han caracterizado un total de 23 virus, 7 de ellos se agrupan con virus pertenecientes al linaje Victoria y los otros 16 al linaje Yamagata. Cuatro de los virus incluidos en el linaje Victoria pertenecen al grupo B/Brisbane/60/2008, concordante con el virus vacunal. Sin embargo, 3 de los 7 virus B del linaje Victoria presentan una delección de 2 aminoácidos en la posiciones 162 (lisina) y 163 (asparagina) de la hemaglutinina, que define un nuevo grupo representado por la cepa B/Norway/2409/2017. Durante la temporada 2016-17 en EEUU, estos virus delecionados constituyeron el 20% del total de los virus B del linaje Victoria caracterizados por el CDC (78/390) y se han detectado de manera esporádica en Europa. Según datos del Centro Colaborador de la OMS de Londres y del CDC, este grupo de virus B son antigénicamente diferentes al resto de los virus del linaje Victoria, y por tanto, discordantes con la cepa vacunal de la temporada 2017-18⁷.

Situación en hospitales. Factores de riesgo asociados a las formas graves de gripe.

Desde el inicio de la temporada se han notificado en total 149 casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG) en quince CCAA. De ellos, el 53% son hombres. A diferencia de la homogeneidad de temporada pasada [en el 99% de los CGHCG se identificó el virus A(H3N2)], en la actual se observa hasta esta semana un 62% de virus B y un 38% de virus A [66% de A(H3N2) entre los subtipados].

La distribución por edad de los CGHCG es también distinta: si bien en la temporada 2016-17 el 75% de los CGHCG quedaron englobados en el grupo de mayores de 64 Años, con una importante proporción de octogenarios (25% de los casos eran mayores de 85 años), en la actual temporada 2017-18, hasta el momento, solo el 54% son mayores de 64 años, con un 24% entre 45 y 64 años, 11% entre 15-44 años y 11% en menores de 15 años.

Los factores de riesgo más prevalentes hasta el momento son la enfermedad cardiovascular crónica (43%), la enfermedad pulmonar crónica (33%) y la diabetes (27%), de forma que el 89% de los pacientes con información disponible presentaban al menos un factor de riesgo de complicaciones de gripe. El 70% de los pacientes desarrolló neumonía, cifra en el rango de temporadas previas. De los 99 pacientes pertenecientes a grupos recomendados de vacunación, el 75% no habían recibido la vacuna antigripal de esta temporada.

En la tabla 1 se muestra la comparación de los indicadores de gravedad en la temporada actual y las temporadas post-pandémicas previas, desde la 2010-11 a la 2016-17, en la semana equivalente de la epidemia gripal (primera semana por encima del umbral epidémico):

1. Tasa acumulada de hospitalización.
2. Porcentaje de admisión en UCI.

⁶ Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018 southern hemisphere influenza season http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201709_recommendation.pdf?ua=1

⁷ Blanton L, Alabi N, Mustaquim D, et al. Update: Influenza Activity in the United States During the 2016–17 Season and Composition of the 2017–18 Influenza Vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017;66:668–676. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6625a3>

Tabla 1. Indicadores de gravedad. España, temporadas de gripe 2010-11 a la 2017-18 en la semana de comienzo de la epidemia gripal.

Temporada (semana)	Virus dominante	Nº CGHCG	Tasa de hospitalización	Admisión en UCI	
			(nº CGHCG/ 100.000 hab.)	n	% (IC 95%)
2010-11 (51/2010)	A(H1N1)pdm09	152	0,56	70	55 (46-64)
2011-12 (52/2011)	A(H3N2)	26	0,13	6	23 (9-44)
2012-13 (03/2013)	B	53	0,26	18	38 (24-54)
2013-14 (01/2014)	A(H1N1)pdm09/A(H3N2)	216	1,03	109	52 (45-58)
2014-15 (02/2015)	A(H3N2)	252	1,3	97	41 (35-47)
2015-16 (03/2016)	A(H1N1)pdm09	302	1,4	139	47 (51-42)
2016-17 (50/2016)	A(H3N2)	88	0,40	30	35 (25-46)
2017-18 (50/2017)	B	149	0,64	53	37 (29-45)

La tasa acumulada de hospitalización está en el rango de temporadas previas. Sin embargo, si bien la comparación se realiza en la semana de inicio de la onda epidémica de cada temporada, los de temporadas previas corresponden a parámetros consolidados a final de temporada, mientras que los de la temporada en curso requieren confirmación en las semanas siguientes, antes de poder establecer comparaciones fiables sobre la gravedad de la epidemia gripal en términos de hospitalización por infección confirmada de gripe.

Así mismo la tasa de admisión en UCI (37%), a la espera también de consolidación, es similar a la observada en la temporada 2012-13, cuando predominó el virus tipo B.

Este año, y de forma paralela a los CGHCG, por primera vez se están recogiendo todos los casos hospitalizados confirmados de gripe independientemente de su gravedad. Entre los casos hospitalizados con gripe hasta la semana 50/2017 (n=507) se observan algunas diferencias respecto a los CGHCG, como un mayor porcentaje de casos tipo B (66% vs 62%), así como una distribución algo diferente respecto a los grupos de edad, con más casos en el grupo de 15-64 años (33% vs 24%) y un porcentaje similar de mayores de 64 años (53% vs 54%).

Impacto de la epidemia gripal en la mortalidad de la población

El impacto de la epidemia gripal se establece en términos de tasas semanales de hospitalización y excesos de mortalidad por todas las causas.

1. Tasas semanales de hospitalización: Con objeto de calificar el nivel de impacto de la epidemia en función de las tasas semanales de hospitalización se han calculado los umbrales de intensidad según el método de epidemias móviles (MEM). En la semana 50/2017, con una tasa semanal de hospitalización de 0,21 CGHCG/100.000 habitantes, se ha superado el umbral epidémico en mayores de 64 años y en el global de pacientes, mientras que para el resto de grupos de edad el impacto es todavía nulo.
2. Excesos de mortalidad por todas las causas: Hasta la semana 50/2017, el Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MoMo) no ha identificado excesos de mortalidad por

todas las causas por encima de lo esperado. La evolución de la mortalidad se sigue también en el marco de la red EuroMOMO⁸ que utiliza otro algoritmo para determinar el exceso de mortalidad global y tampoco ha señalado exceso en la mortalidad en ningún grupo de edad

Efectividad de la vacuna antigripal

Hasta el momento no se ha podido estimar la efectividad de la vacuna antigripal correspondiente a la temporada 2017-18. Se espera que las primeras estimaciones de efectividad vacunal se obtendrán a final del mes de enero, tanto en España como en Europa. Estos resultados servirán de apoyo al Comité de selección de la OMS para las recomendaciones de las cepas gripales a incluir en la temporada próxima 2017-18 en el hemisferio norte⁹.

Se desconoce todavía la concordancia antigénica de los virus A(H3N2) con la cepa vacunal de la temporada 2017-18 (A/HongKong/4801/2014). Sin embargo, de forma similar a la temporada pasada, los virus circulantes pertenecen a diferentes subclades genéticos que podrían dar lugar a niveles subóptimos de protección^{10,11}.

En cuanto a la posible protección de la vacuna estacional frente al virus B dominante en España podríamos esperar una efectividad moderada de la vacuna, con mejores niveles de protección que frente a virus A(H3N2) como se refleja en estudios previos en Europa y otros países^{12,13}. A pesar de que hasta el momento predomina el linaje Yamagata, no incluida en la vacuna trivalente que es la mayoritaria en España y en Europa, existen evidencias previas de una protección cruzada con el componente B/Victoria de la vacuna^{14,15}. La detección inicial de un nuevo grupo antigénicamente diferente al B/Victoria con una deleción de 2 aminoácidos en la hemaglutinina viral podría prever una protección limitada si bien no está definido el grado de reactividad antigénica cruzada con el virus vacunal. Además se desconoce el verdadero alcance de la circulación de esta variante al ser las primeras cepas identificadas en España y en Europa.

⁸ European monitoring of excess mortality for public health action. En: <http://www.euromomo.eu/>

⁹ World Health Organization. Weekly Epidemiological Report. Review of global influenza activity October 2016 - October 2017. Available at <http://www.who.int/wer/2017/wer9250/en/>. 2017 Dec 15.

¹⁰ Rondy Marc et al. I-MOVE+ hospital working group, Moren Alain. Low 2016/17 season vaccine effectiveness against hospitalised influenza A(H3N2) among elderly: awareness warranted for 2017/18 season. Euro Surveill. 2017;22(41):pii=17-00645. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.41.17-00645>.

¹¹ Kissling E, Rondy M, I-MOVE/I-MOVE+ study team. Early 2016/17 vaccine effectiveness estimates against influenza A(H3N2): I-MOVE multicentre case control studies at primary care and hospital levels in Europe. Euro Surveill 2017 Feb 16; 22(7): 30464. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.7.30464

¹² Kissling E et al. Influenza vaccine effectiveness estimates in Europe in a season with three influenza type/subtypes circulating: the I-MOVE multicentre case-control study, influenza season 2012/13. Euro Surveill 2014;19(6).

¹³ Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. Lancet Infect Dis 2016 Aug;16(8):942-51.

¹⁴ McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, Kieke BA, Gaglani M, Murthy K, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in the United States During 2012-13: Variable Protection by Age and Virus Type. J Infect Dis 2014 Nov 18.

¹⁵ Skowronski DM et al et al. Influenza A/Subtype and B/Lineage Effectiveness Estimates for the 2011-2012 Trivalent Vaccine: Cross-Season and Cross-Lineage Protection With Unchanged Vaccine. J Infect Dis 2014 Apr 1.

Evaluación de riesgo para España

La epidemia gripal 2017-18 se ha iniciado en la semana 50/2017, de forma similar a la temporada 2010-11 y 2016-17, más tempranas que las cinco temporadas postpandémicas restantes. Hasta el momento ha presentado un nivel global bajo de actividad gripal.

La incidencia de gripe se asocia de forma predominante a la circulación de virus de la gripe B. La intensidad circulación de este virus es mayor en niños en edad escolar de 5-14 años, tal como se ha observado en temporadas con circulación mayoritaria de B.

La circulación mayoritaria de virus B corresponde a la presencia de los linajes Victoria y Yamagata, seguida de virus A(H3N2) y en menor proporción A(H1N1). De los virus caracterizados genéticamente cabe destacar la circulación de virus B pertenecientes al grupo B/Brisbane/60/2008, concordante con el virus vacunal del linaje Victoria aunque también se han caracterizado virus B del linaje Yamagata. Además, por primera vez en Europa en esta temporada, se han caracterizado 3 virus delecionados que se agrupan genéticamente en un nuevo grupo antigénicamente diferente a la cepa vacunal, representado por la cepa B/Norway/2409/2017, que circuló en la temporada pasada en EEUU. Los estudios antigénicos deben confirmar las diferencias antigénicas de los virus circulantes con respecto a los virus incluidos en la vacuna estacional de la presente temporada.

Los datos de vigilancia en hospitales señalan que el 54% de CGHCG son mayores de 64 años y un 11% en menores de 15 años. El causante de un 62% de las infecciones graves es el virus B. Si bien el porcentaje de infecciones producidas por el virus tipo A en los CGHCG (38%) es mayor que en atención primaria (19%), el porcentaje de pacientes hospitalizados por gripe A entre todos los hospitalizados, sin tener en cuenta su gravedad, ofrece valores intermedios entre las infecciones leves atendidas en atención primaria y los casos más graves hospitalizados. El porcentaje de admisión en UCI está en el rango de temporadas previas (37%) y similar a la temporada 2012-13 con circulación de virus B.

Hasta el momento no se observa un impacto destacable de la epidemia gripal en la población española, ni en términos de tasas de hospitalización de CGHCG, ni en excesos de mortalidad por todas las causas.

Se esperan estudios adicionales de efectividad vacunal en Europa y América para determinar el valor protector de la vacuna esta temporada.

Conclusiones y recomendaciones

- Hasta el momento la epidemia gripal 2017-18 se ha presentado entre las más tempranas de las temporadas postpandémicas, con un nivel de intensidad en el rango de las temporadas previas, aunque todavía es pronto para predecir el nivel de actividad que alcanzará. La actividad gripal se asocia mayoritariamente a la circulación de virus de la gripe B que supone el 81% de los virus identificados en la temporada.
- Los estudios antigénicos deben confirmar las diferencias antigénicas de los virus circulantes con respecto a los virus incluidos en la vacuna estacional de la presente temporada.
- Si persiste la circulación de virus B en España, es de esperar un aumento de las infecciones gripales en niños, atendidos tanto en atención primaria como hospitalizados. No obstante, y aunque previsiblemente en menor medida que en la temporada pasada, los datos de hospitalización hasta ahora indican que el grupo de mayores de 64 años será también el más afectado por las complicaciones graves de gripe.

- La protección de los grupos de población con alto riesgo de complicaciones por gripe continua siendo la prioridad fundamental de los programas de vacunación antigripal, en especial de las personas mayores y de aquellas con enfermedades subyacentes o factores de riesgo para la enfermedad gripal grave. La estrategia de vacunación antigripal se basa en la prevención de complicaciones graves y la disminución de defunciones atribuibles a gripe, en estos grupos de riesgo. Una cobertura vacunal baja en grupos de riesgo puede incrementar las complicaciones derivadas de una infección gripal. La vacunación antigripal sigue siendo la medida más adecuada para prevenir complicaciones y mortalidad asociada a gripe, por lo que se recomienda seguir las recomendaciones oficiales de vacunación antigripal.
- La evolución epidemiológica y virológica de la actividad gripal se deberá seguir evaluando en las próximas semanas de vigilancia.
- Los virus circulantes son susceptibles a los antivirales oseltamivir y zanamivir. Se recomienda la administración temprana del tratamiento de antivirales en pacientes que hayan sido hospitalizados por sospecha de gripe o gripe confirmada y/o presenten una enfermedad grave o que progresa de forma complicada.