

Jose M<sup>a</sup> Eiros-Bouza  
Alberto Pérez-Rubio

# Impacto del virus gripal tipo b y divergencia con la cepa b incluida en la vacuna antigripal en España

Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

---

## RESUMEN

**Introducción.** Dos linajes de virus tipo B llevan co-circulando desde los años 80. Las divergencias antigénicas entre ellos son importantes y conduce a la falta de reactividad cruzada. Dado el impacto en la carga de enfermedad debida al virus gripal B, la mala previsión a la hora de estimar cuál de los dos linajes de virus B circulará en la temporada, y la consecuente falta de inmunidad en caso de incluir la cepa equivocada, hace que la disponibilidad de las vacunas cuadrivalentes se presenten como muy útiles. El objetivo del presente artículo es analizar las últimas temporadas gripales en España para valorar la carga de enfermedad, divergencia entre la cepa vacunal B y la circulante en el desarrollo de cada epidemia estacional.

**Material y métodos.** Revisión de todos los informes emitidos por el Sistema de Vigilancia de Gripe en España desde la temporada 2003-2004 hasta la 2012-2013.

**Resultados.** A lo largo de las últimas temporadas gripales, aunque el tipo A ha estado mayoritariamente presente, la circulación del virus gripal B en cada temporada ha sido identificada, siendo incluso co-dominante en alguna de ellas. En un alto número de temporadas la divergencia entre la cepa vacunal y el linaje de la cepa circulante ha quedado constatada.

**Conclusiones.** El efecto protector de la vacuna antigripal ha variado en función del tipo/subtipo de virus gripal estudiado. La efectividad de la vacuna antigripal frente a la infección por virus de la gripe B ha variado enormemente en función de la temporada analizada.

## Burden of influenza virus type b and mismatch with the flu vaccine in Spain

### ABSTRACT

**Introduction.** Since the 80s two lineages of type B viruses are co-circulating in the world. Antigenic differences between them are important and it leads to lack of cross-reactivity. The impact on the burden of disease due to influenza B virus, poor foresight in estimating which of the two lineages of B viruses circulate in the season, and the consequent lack of immunity in case of including the wrong strain make that the availability of the quadrivalent vaccine is very useful. The aim of this paper is to analyze the past influenza seasons in Spain to assess the burden of disease, divergence between the vaccine strain and the circulating B and viral characteristics associated with type B in each seasonal epidemic.

**Material and methods.** Review of all reports issued by the Influenza Surveillance System in Spain since the 2003-2004 season to 2012-2013.

**Results.** Over the past influenza seasons, although type A was present mostly, circulation of influenza B virus in each season was observed, even being co-dominant in some of them. In a high number of seasons the divergence between the vaccine strain and the circulating strain lineage has been observed

**Conclusions.** The protective effect of influenza vaccine has varied depending on the type / subtype of influenza virus studied. The vaccine effectiveness against influenza infection by influenza B virus has varied greatly depending on the season analyzed.

---

## INTRODUCCIÓN

Los virus que más comúnmente son responsables de las epidemias estacionales de gripe son los virus tipo A y B, pudiendo ser ambos prevalentes en una misma temporada. Los virus tipo B mutan más lentamente que los tipo A, y no presentan un reservorio animal, al contrario que los virus gripales

---

Correspondencia:  
Alberto Pérez Rubio.  
Dirección Médica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.  
Calle Ramón y Cajal 3  
47001. Valladolid.  
Phone: +34 983 420000.  
E-mail: albertopr@gmail.com

A. A pesar de este hecho, coexisten dos linajes genéticamente distintos de virus gripal B con variaciones significativas de los genes que codifican la hemaglutinina: el linaje Victoria, representado por el virus B/Victoria/2/87, y el linaje Yamagata, B/Yamagata/16/88, que ha sido el linaje de mayor circulación hasta la década de los 80s. La vigilancia epidemiológica de las temporadas de gripe muestra que estos dos linajes de virus tipo B llevan co-circulando desde los años 80<sup>1</sup>.

Basada en la epidemiología de los virus gripales circulantes en la temporada anterior, la Organización Mundial de la Salud efectúa las recomendaciones oficiales de los tipos de virus de la gripe que la vacuna debe contener para la siguiente temporada: dos cepas A, H1N1 y H3N2, y un tipo de linaje B. Sin embargo predecir exactamente cuál de los dos linajes será el prevalente no es fácil. Las divergencias antigénicas entre los dos linajes de virus gripales B son importantes y conduce a la falta de reactividad cruzada, por lo tanto, la inmunidad de un linaje no confiere protección frente al otro, limitando la protección que se puede esperar de la vacuna cuando circulen virus B de linajes diferentes<sup>2,3</sup>. Esta predicción ha supuesto que de las pasadas 10 temporadas en los Estados Unidos, en el 50% de ellas el linaje B circulante predominante no estuviera incluido en la vacuna y por lo tanto ofreciese una limitada o nula protección<sup>4</sup>.

En Estados Unidos, los datos de vigilancia desde 1976 hasta 1999 muestran como el 75% de las muestras analizadas eran virus A (15% H1N1 y 60% H3N2) y el 25% virus B. Las tasas de mortalidad asociadas al virus B fueron menores que las de A H3N2 pero más altas que las originadas por H1N1. Aunque las tasas de infección por virus B han sido destacadas en población más mayor, la carga de infección recae ampliamente en niños y adultos jóvenes<sup>5</sup>. Además de ello, la protección inmunológica que induce la vacuna antigripal frente al virus B siempre ha sido subóptima, ya no sólo por el propio componente antigénico de la misma (hemaglutinina), sino por la divergencia (mismatch) entre la cepa vacunal y el linaje de la cepa realmente circulante en la temporada correspondiente. Así se ha observado como en los últimos 8 años, tanto en EEUU como en Europa, en la mitad de las temporadas gripales se había producido esa divergencia antigénica, predominando en la población el linaje no incluido en la vacuna<sup>6</sup>.

Dado el impacto en la carga de enfermedad debida al virus gripal B, la mala previsión a la hora de estimar cuál de los dos linajes de virus B circulará en la temporada, y la consecuente falta de inmunidad en caso de incluir la cepa equivocada, hace que la disponibilidad de las vacunas cuadrivalentes se presenten como muy útiles<sup>7</sup>. El potencial impacto de las vacunas cuadrivalentes dependerá de la incidencia de la epidemia en esa temporada, de las coberturas alcanzadas y de la efectividad de la vacuna. Los primeros análisis económicos realizados en EEUU sobre temporadas gripales pasadas estiman una primera aproximación positiva con importantes ahorros desde el punto de vista social<sup>8</sup>.

El objetivo del presente artículo es analizar las últimas temporadas gripales en España para valorar la carga de enfer-

medad de virus gripal B y la divergencia entre la cepa vacunal B y la circulante en el desarrollo de cada epidemia estacional.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión de todos los informes emitidos por el Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE) desde la temporada 2003-2004 hasta la temporada 2012-2013<sup>9</sup>. Se han analizado datos epidemiológicos, virológicos y de efectividad vacunal publicados por el SVGE.

**Sistema de vigilancia de gripe en España.** La vigilancia de la gripe en España se sirve de la ayuda de diversos sistemas y fuentes de información, que permiten ofrecer una visión amplia del comportamiento de la enfermedad y de los virus gripales circulantes, tanto en el conjunto del Estado español como en cada Comunidad Autónoma (CCAA).

El SVGE está constituido por un grupo de expertos epidemiólogos y virólogos de las Comunidades Autónomas (CCAA), coordinados respectivamente por el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y el Centro Nacional de Microbiología (CNM), encargados de la vigilancia integral de la gripe dentro de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Todas las redes de médicos centinela integradas en el SVGE cumplen una serie de requisitos de población mínima cubierta (>1%) y representatividad con respecto a distintas variables como la edad, sexo y grado de urbanización.

El SVGE está integrado en la Red de Vigilancia Europea de Gripe (EISN), cuya coordinación es llevada a cabo por el European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) desde septiembre de 2008.

**Procedimiento.** La información epidemiológica y clínica obtenida en el SVGE procede de la actividad de los médicos centinela en atención primaria de salud. Los médicos integrantes de cada red centinela participan de forma voluntaria y declaran de forma individual las consultas por síndromes gripales detectadas en sus poblaciones de referencia, atendiendo a una definición de caso. Esta notificación se realiza dentro de los periodos de vigilancia identificados como las temporadas invernales (habitualmente desde la semana 40 de un año a la semana 20 del año siguiente).

La definición de caso de gripe empleada actualmente es la propuesta por la Unión Europea (UE): aparición súbita de los síntomas y al menos, uno de los cuatro síntomas generales siguientes: fiebre o febrícula, malestar general, cefalea, mialgia; y al menos, uno de estos tres síntomas respiratorios: tos, dolor de garganta, disnea; y ausencia de otra sospecha diagnóstica.

**Vigilancia virológica.** Para la vigilancia virológica de la gripe los médicos recogen muestras de exudados nasal y/o faringeo de los pacientes con gripe y las envían al laboratorio colaborador de la red para la confirmación virológica de los casos declarados. Se realiza un muestreo sistemático de los pacientes que cumplan la definición de caso de gripe, tomando muestra a los dos primeros casos de gripe que se presenten en la consulta centinela en la semana de vigilancia. Si las muestras son

positivas se procede al subtipado del virus y posteriormente el CNM realiza la caracterización genética de las detecciones virales, información esta última esencial para las modificaciones anuales de la vacuna antigripal.

Además de las muestras respiratorias recogidas por los médicos centinela, los laboratorios reciben muestras obtenidas de otras fuentes (hospitales, laboratorios, centros institucionales, etc.), denominada "información no centinela", que completa la caracterización del patrón de circulación de virus gripales en el territorio sujeto a vigilancia.

Con la información disponible sobre el número de muestras semanales analizadas se estima la tasa semanal de detección viral.

**Análisis de la información.** Se analizan distintos indicadores epidemiológicos (tasa de incidencia semanal, acumulada global y por grupos de edad y porcentaje de toma de muestras) y virológicos (porcentaje semanal de muestras positivas, cepas de virus caracterizados, mutaciones y resistencias). Para el cálculo de incidencias semanales se utiliza como denominador la población vigilada en cada red centinela. Se considera periodo epidémico de cada temporada de gripe al correspondiente a las semanas epidemiológicas en las que la incidencia de gripe sobrepasa el umbral basal de actividad y el porcentaje de muestras positivas alcanza la mediana de este indicador en los comienzos de las nueve ondas estacionales de gripe previas.

## RESULTADOS

En el registro histórico de las epidemias de gripe se observa una variabilidad importante en la incidencia máxima alcanzada en cada temporada como se representa en la figura 1, si bien se aprecia en las últimas temporadas un nivel máximo de intensidad en el pico de la onda epidémica considerado "medio", con valores entre 166,07 y 372,16 casos por 100.000 habitantes, y un nivel máximo de difusión epidémico en el territorio nacional en cada una de ellas (tabla 1). Con respecto al tipo de virus gripal dominante en cada temporada, monitorizado a través de la red de laboratorios que integran la vigilancia virológica en España, se observa una notable heterogeneidad en la circulación viral.

A este respecto, mediante el análisis de las detecciones virales de muestras centinelas y no centinelas en España a lo largo de las últimas temporadas

gripales, aunque el tipo A ha estado presente mayoritariamente, la variación de subtipo es destacable. A pesar de este hecho, la circulación del virus gripal B en cada temporada ha sido constatada por los laboratorios integrantes de la Red de laboratorios de gripe de España, siendo co-dominante en alguna de ellas, tales como en las temporadas 2007-08 y 2008-09 e incluso principal, como en el caso de la temporada 2012-13. En la referida tabla 1 se representan las principales variables asociadas al comportamiento de las temporadas gripales del periodo 2005-2013 en España.

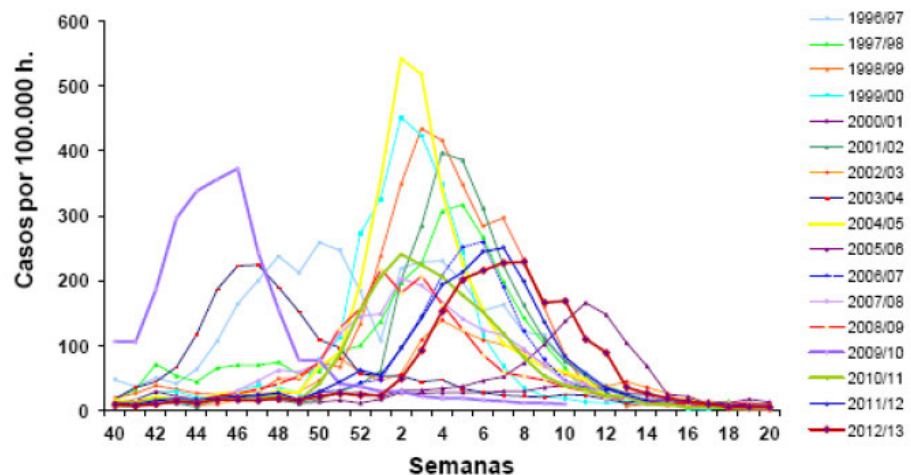
Las detecciones de virus gripal B han variado ampliamente en cada temporada analizada en función del tipo de virus gripal dominante, pudiendo alcanzar proporciones superiores al 75% cuando ha prevalecido sobre el virus gripal A como se refleja en la tabla 2. La circulación predominante del virus B durante las intertemporadas analizadas (semanas 20 a 40) no lleva asociada su circulación dominante en la siguiente temporada.

El análisis de los casos graves confirmados de gripe de las temporadas vigiladas presenta las siguientes características recogidas en la tabla 3. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre la letalidad de los virus A y B en pacientes hospitalizados o ingresados en UCI.

La tabla 4 resume las principales cepas circulantes del virus gripal tipo B en España, la pertinencia de linaje y su relación con el linaje de la cepa incluida en la composición de la vacuna de cada temporada.

## DISCUSIÓN

Desde 1985 están circulando simultáneamente o alternativamente dos cepas de la gripe B antigénicamente y filoge-



**Figura 1** Evolución de la incidencia semanal de gripe. Temporadas 1996-1997/2012-2013. Sistemas centinela. España.

**Tabla 1** Diferentes variables asociadas a la actividad gripal en España detectada por las Redes Centinelas. Período 2005-2013.

| Temporada | Semana del pico de la onda epidémica | Incidencia máxima de onda epidémica (tasa semanal/100.000 hab) | Grupos de edad más afectados en la temporada | Nivel de intensidad alcanzado en el pico de la onda epidémica | Nivel de difusión en el pico de la onda epidémica | Semana de mayor tasa de detección viral en el período epidémico | Tipo/Su tipo de virus gripal dominante en la temporada |
|-----------|--------------------------------------|--|--|---|---|---|--|
| 2012-2013 | 8/2013                               | 229,44   | < 15 años                                    | Medio   | Epidémico   | 7/2013  | B  |
| 2011-2012 | 7/2012                               | 251,24   | < 15 años                                    | Medio   | Epidémico   | 8/2012  | A(H3)  |
| 2010-2011 | 2/2011                               | 240,17   | 5-14 y 0-4 años                              | Medio   | Epidémico   | 1/2011  | AnH1N1   |
| 2009-2010 | 48/2009                              | 372,16   | 5-14 y 0-4 años                              | Medio   | Epidémico   | 43-46/2009  | AnH1N1   |
| 2008-2009 | 53/2008                              | 218,31   | 0-15 y 15-65 años                            | Medio   | Epidémico   | 53/2008   | AH3N2/B  |
| 2007-2008 | 02/2008                              | 202,76   | 0-15 y 15-65 años                            | Medio   | Epidémico   | 52/07-01/08   | AH1/B  |
| 2006-2007 | 06/2007                              | 259,69   | 0-14 años                                    | Medio   | Epidémico   | 02/2007   | AH3N2  |
| 2005-2006 | 11/2006                              | 166,07   | 5-14 años                                    | Medio   | Regional  | 12/2006   | AH1N1  |

**Tabla 2** Detecciones de los diferentes tipos de virus de la Gripe en el período 2005-2013. Redes Centinelas y no Centinelas de España.

| Período        | Tipo A | Tipo B | Tipo C | TOTAL | Proporción (%) de la "Carga" por el Tipo B |
|----------------|--------|--------|--------|-------|--|
| 2012-2013      | 1135   | 3373   | 3      | 4511  | 74,77                                      |
| Intertemporada | 2      | 38     | 0      | 40    | 95,00                                      |
| 2011-2012      | 4967   | 412    | 7      | 5386  | 7,65                                       |
| Intertemporada | 12     | 45     | 0      | 57    | 78,95                                      |
| 2010-2011      | 3413   | 1320   | 4      | 4747  | 27,81                                      |
| 2009-2010      | 10600  | 151    | 10     | 10761 | 1,40                                       |
| 2008-2009      | 1492   | 553    | 2      | 2047  | 27,02                                      |
| 2007-2008      | 828    | 946    | 2      | 1176  | 80,44                                      |
| 2006-2007      | 1522   | 152    | 0      | 1674  | 9,08                                       |
| 2005-2006      | 552    | 374    | 0      | 926   | 40,39                                      |

néticamente diferentes durante las temporadas epidémicas (linaje B / Yamagata y B / Victoria) y siguen evolucionando por sí mismos genéticamente. Sólo una de ellas es seleccionada anualmente para entrar en la composición de la vacuna trivalente de cada temporada, aunque a veces no coincide con la cepa circulante. Además, con el tiempo, la distancia genética entre estas dos líneas filogenéticas aumenta, lo que hace más y más aleatoria la posibilidad de inmunidad cruzada<sup>10</sup>. Estos hallazgos han motivado a los organismos internacionales (OMS) a solicitar la inclusión de dos cepas de virus B correspondientes a cada línea en la composición de la vacuna antigripal<sup>11</sup>.

FluarixTetra® es una vacuna contra la gripe de virus fraccionados inactivados que contiene dos subtipos de influenza A (H1N1 y H3N2) y dos tipos de influenza B (Victoria y Yamagata linajes)<sup>12</sup>.

Nuestra contribución pretende reflejar las características principales de las ondas epidémicas de gripe en España en las últimas temporadas así como las diferentes cepas circulantes en las mismas. El virus gripal B ha sido dominante en una temporada y codominante en dos de las temporadas analizadas, lo que refleja una mayor prevalencia que lo publicado en otros países, como en EEUU, donde la vigilancia epidemiológica de los casos de gripe para las temporadas 1997-2007 ha mostrado que sólo en una temporada el virus predominante ha sido influenza B<sup>7</sup>. En Francia, un reciente estudio que analiza las temporadas gripales comprendidas entre 2003-2004 y 2012-2013, identificó que la proporción de virus B varió de 0% a 61% con un promedio de 24% y una mediana de 11%. El virus B no ha circulado en 3 de 10 temporadas (2003-2004, 2006-2007 y 2009-2010) y fue el virus dominante sólo dos temporadas (2005-2006 y 2012-2013), con una débil correlación entre el aumento en el número de virus B y el número de visitas asistenciales por cuadros gripales<sup>13</sup>.

El análisis de la distribución de la incidencia por virus gripal B entre los distintos grupos etarios analizados en nuestro estudio presenta una gran homogeneidad; aunque con una mayor afectación en edades pediátricas o en el inicio de la edad adulta, como se observa en otras series<sup>4-14</sup>.

El análisis de los casos graves confirmados muestra claramente una representación insuficiente de virus B, con una menor detección de cepas B en casos confirmados aunque haya sido la principal cepa circulante de la temporada. Estos datos concuerdan con otros estudios donde desde el inicio de la vigilancia de los casos graves de gripe (2009), los virus de la gripe B representan el 11% de los casos graves confirmados, mientras que durante el mismo periodo representaron el 22% de los virus identificados. Las características de los casos graves de gripe ingresados en cuidados intensivos varían en función del tipo y subtipo de virus sin poder identificar una población en la

**Tabla 3** Distribución de la principales cepas de Virus de la Gripe B circulantes en el período 2005–2013 y la relación de su linaje con el recomendado en la composición vacunal de cada temporada.

| Temporada | Cepas principales circulantes | Linaje   | Nº caracterizaciones | % del total | Cepa vacunal | Cepa vacunal y linaje         |
|-----------|-------------------------------|----------|----------------------|-------------|--------------|-------------------------------|
| 2012/2013 | B/Estonia/55669/2011          | Yamagata | 111                  | 22,4        | no           |                               |
|           | B/Wisconsin/1/2010            | Yamagata | 110                  | 22,2        | si           | Yamagata B/Wisconsin/1/2010   |
|           | B/Brisbane/60/2008            | Victoria | 46                   | 9,3         | no           |                               |
| 2011/2012 | B/Brisbane/3/2007             | Yamagata | 4                    | 0,8         | no           |                               |
|           | B/Bangladesh/3333/2007        | Yamagata | 32                   | 6,8         | no           | Victoria B/Brisbane/60/08     |
|           | B/Brisbane/60/2008            | Victoria | 11                   | 2,3         | si           |                               |
| 2010/2011 | B/Brisbane/60/2008            | Victoria | 119                  | 27,2        | si           | Victoria B/Brisbane/60/08     |
|           | B/Bangladesh/3333/2007        | Yamagata | 5                    | 1,1         | no           |                               |
| 2009/2010 | B/Brisbane/60/2008            | Victoria | 1                    | 0,3         | si           | Victoria B/Brisbane/60/08     |
| 2008/2009 | B/Brisbane/60/2008            | Victoria | 88                   | 25,2        | no           | Yamagata B/Florida/4/2006     |
|           | B/Malaysia/2506/04            | Victoria | 10                   | 2,9         | no           |                               |
| 2007/2008 | B/Florida/4/2006              | Yamagata | 118                  | 40,1        | no           | Victoria B/Malaysia/2506/2004 |
|           | B/Malaysia/2506/04            | Victoria | 4                    | 1,4         | si           |                               |
| 2006/2007 | B/Jiangsu/10/2003             | Yamagata | 8                    | 5,5         | no           | Victoria B/Malaysia/2506/2004 |
|           | B/Malaysia/2506/04            | Victoria | 1                    | 0,7         | si           |                               |
| 2005/2006 | B/Malaysia/2506/04            | Victoria | 38                   | 55,9        | no           | Yamagata B/Florida/4/2006     |
|           | B/Shanghai/361/02             | Yamagata | 6                    | 8,9         | no           |                               |

**Tabla 4** Principales características de los casos graves hospitalizados confirmados de gripe y defunciones durante el periodo 2010–2013.

| Temporada | Tasa global de hospitalización | Grupos de edad más afectados | Tipo virus gripe | Ingreso UCI | Número defunciones | Grupos de edad más afectados (% defunciones) | Tipo virus gripe Defunciones | Letalidad |
|-----------|--------------------------------|------------------------------|------------------|-------------|--------------------|--|------------------------------|-----------|
| 2012-2013 | 2,62/100.000                   | <1 (8,6/100.000)             | 52% B            | 43%         | 54                 | >64 (57%)                                    | 50% B                        | 10,4      |
|           |                                | 45-64 (2,74/100.000)         | 48% A            |             |                    | 45-64 (22%)                                  | 50% A                        |           |
|           |                                | >64 (2,86/100.000)           |                  |             |                    |  |                              |           |
| 2011-2012 | 3,01/100.000                   | >64 (41%)                    | 95% A            | 37%         | 50                 | >64 (66%)                                    | 96% A                        | 8,2       |
|           |                                | <5 (28%)                     | 5% B             |             |                    | 45-64 (24%)                                  | 4% B                         |           |
| 2010-2011 | 5,76/100.000                   | 15-44 (30%)                  | 93% A            | 32%         | 191                | 44-64 (46%)                                  | 95% A                        | 12,3      |
|           |                                | 45-64 (37%)                  | 7% B             |             |                    | >64 (29%)                                    | 5% B                         |           |

que sea necesaria una protección prioritaria frente a las cepas B, aunque se observa que los niños de 5 a 14 años se ven afectados con mayor frecuencia para el virus B. La proporción de personas sin factores de riesgo es mayor entre las personas infectadas con B y A (H1N1) pdm09 que por la gripe A (H3N2)<sup>13</sup>.

La principal causa de epidemias gripales es por tipo A (15% H1N1 y 60% H3N2) y 25% virus B. Globalmente las tasas de mortalidad asociadas con infección por B son menores que por H3N2, pero mayores que por H1N1 como se han documentado

en nuestra serie. Aunque la infección por B ha sido importante en edades avanzadas en algunas epidemias, las mayores tasas de infección por gripe B recaen en edades infantiles y adultos jóvenes<sup>4</sup>. Las tasas de mortalidad por gripe confirmada indican un mayor riesgo en adultos en comparación con la observada en los niños por gripe B<sup>15</sup>. En Canadá, para la temporada 2013-2014, se han reportado la mayoría de las hospitalizaciones por influenza B en personas mayores de 65 años, sin factores de riesgo asociados<sup>16</sup>. En España, desde la tempora-

da pandémica 2009-2010 se ha observado un desplazamiento progresivo de las defunciones hacia los grupos de mayor edad. En la temporada 2011-2012, con circulación mayoritaria del virus de la gripe A (H3), y en la última temporada 2012-13 con predominio de virus B, los mayores de 64 años concentraron el mayor porcentaje de defunciones por infección confirmada de gripe (65,9% y 57,4%, respectivamente). La letalidad observada en la temporada 2011-12, en términos de defunciones entre pacientes hospitalizados por gripe confirmada, fue del 8,2% (IC 95%: 5,9-10,3), menor que la observada en la temporada 2010-11 (12,3%; IC 95%: 10,8-14,0), lo que sugiere una menor gravedad de la enfermedad en la temporada 2011-12 con respecto a las dos temporadas previas. La letalidad observada en la temporada 12/13 fue de 10,4%. El patrón de letalidad por grupos de edad se mantuvo similar en las temporadas, observándose un aumento de la letalidad de la infección grave confirmada de gripe con la edad, con un máximo en los mayores de 64 años. Las tasas de letalidad son mayores para el virus A que para el B en todos los grupos de edad.

En nuestro análisis se refleja una falta de concordancia entre la cepa circulante con la incluida en la vacuna en cuatro de las ocho temporadas estudiadas cuando el porcentaje de cepas B aisladas en la temporada superaba el 10% (2005-2006, 2007-2008 y 2008-2009), con amplias variaciones en la incidencia de los virus B en cada una de ellas. Un estudio similar realizado en EEUU destaca una falta de concordancia de la cepa B circulante con la cepa B incluida en la vacuna en cinco de las diez temporadas comprendidas entre 1999 y 2009<sup>4</sup>.

Como se ha presentado en nuestro estudio la concordancia entre la cepa B incluida en la vacuna antigripal y los casos de gripe por virus B ha dependido de la temporada analizada, variando el efecto protector en función del tipo/subtipo de virus de la gripe estudiado. Durante la temporada 2012-2013 la presentación de la gripe fue tardía y la circulación de cepas de virus de la gripe resultó concordante con la composición vacunal, siendo la efectividad de la vacuna (EV) antigripal frente a la infección por virus de la gripe B, predominante en esta temporada, fue del 62% (IC 95%: 35-77). Por grupos de edad, el efecto protector de la vacuna antigripal frente a la infección por virus B fue muy bueno en los grupos mayores de 15 años, del 70% en el intervalo de 15-64 años y superiores al 90% en  $\geq 65$  años. En general, las estimaciones fueron similares para toda la población y en los grupos recomendados para vacunación resultaron acordes con las observaciones preliminares publicadas por el estudio europeo I-MOVE<sup>17</sup>. Los resultados obtenidos mostraron un efecto protector moderado de la vacuna antigripal 2011-12, en pacientes pertenecientes a grupos recomendados de vacunación que fueron atendidos en las consultas centinela<sup>18</sup>. Estos hallazgos se situaron en la línea de las estimaciones de efectividad vacunal obtenidas en el estudio multicéntrico europeo I-MOVE<sup>19</sup>. La demostración de un efecto protector en los grupos elegibles para vacunación refuerza la importancia de las recomendaciones oficiales de vacunación antigripal. En una temporada caracterizada por una onda epidémica tardía con una limitada concordancia entre las cepas de gripe circulantes y vacunales, los resultados sugirieron

un descenso de la efectividad vacunal al aumentar el tiempo transcurrido entre la administración de la vacuna y el inicio de la enfermedad. Cuando los virus analizados se asemejan filogenéticamente al virus contenido en la vacuna, como sucedió en la temporada 2010-11, la efectividad vacunal es muy alta como lo atestigua un estudio español realizado en la Comunidad Navarra, donde estimó la efectividad de la vacuna en un 93% (36%-100%;  $p=0,017$ )<sup>20</sup>.

El análisis filogenético de las cepas que circularon en España en la temporada 2009-10, incluyó a las cepas estacionales AH3N2 y B dentro de los grupos en los que se encontraban las cepas vacunales de la temporada 2009-10: A/Brisbane/10/2007(H3N2) y B/Brisbane/60/2008. Durante la temporada 2008-09, entre los virus A circularon los subtipos AH3N2 y AH1N1 que se correspondieron con las cepas vacunales de esa temporada: A/Brisbane/10/2007(H3N2) y A/Brisbane/59/2007(H1N1). Sin embargo, todas las cepas de virus de la gripe B caracterizadas pertenecían al linaje Victoria y diferían del grupo de la cepa vacunal B (B/Florida/4/2006, linaje Yamagata). Dentro de los virus de la gripe B circulantes se observó una co-circulación de dos grupos diferenciados: uno de ellos formado por cepas semejantes a la B/Malaysia/2506/04 (10%) y otro formado por cepas semejantes a la B/Brisbane/60/08 (90%), cepa vacunal utilizada en la siguiente temporada 2009-2010. La mayor parte de los aislados AH1N1 caracterizados genéticamente en la temporada 2007-08 estaban relacionadas con la cepa vacunal A/SolomonIsland/03/06. El mayor porcentaje de virus B caracterizados pertenecía al linaje B/Yamagata, no incluido en la vacuna estacional. En la temporada 2006-07 fueron caracterizados genéticamente 145 virus de la gripe. De ellos 30 se correspondieron con el tipo AH1 similares a A/New Caledonia/20/99 y 106 cepas del tipo AH3, similares a A/Wisconsin/67/05, ambas incluidas en la vacuna antigripal para el Hemisferio Norte en la temporada 2006-2007. Así mismo, se caracterizaron 9 cepas de tipo B, de las que 1 fue similar a B/Malaysia/2506/04, incluida en la vacuna antigripal para el Hemisferio Norte en la temporada 2006-2007 y 8 fueron similares a B/Jiangsu/10/2003, variante distinguible antigénicamente de la cepa vacunal. El análisis genético de las cepas de la temporada 2005-2006, relativo a 68 virus de la gripe, mostró 18 cepas del tipo AH1, todas ellas similares a A/New Caledonia/20/99, incluida en la vacuna de la temporada y 6 cepas del tipo AH3, todas similares a A/Wisconsin/67/05, variante distinguible antigénicamente de la A/California/7/2004 incluida en la vacuna antigripal para el Hemisferio Norte en la temporada 2005-2006. De los 44 aislamientos de tipo B, 6 fueron similares a B/Shanghai/361/02 y 38 a B/Malaysia/2506/04; esta cepa, que pertenece al linaje B/Victoria/2/87, es una variante distinguible antigénicamente del virus B (linaje B/Yamagata/16/88) incluido en la vacuna antigripal para el Hemisferio Norte en la temporada 2005-2006.

Una modelización del impacto de la vacunación con vacuna tetra comparada con trivalente en 10 temporadas gripales previas en EEUU (1999-2009) estima una reducción en torno al 1,2% de hospitalizaciones y muertes. La reducción adicional de la tasa de hospitalización varía anualmente entre 0,06 y 2,7

por 100.000 y el número de muertes entre 0,01 y 0,16 por 100 000 en el grupo vacunado con la vacuna contra la influenza cuadrivalente. El impacto va a depender de múltiples factores, incluyendo la efectividad anual de la vacuna y la cobertura media alcanzada, pero también de otros como la carga de virus B de esa temporada y el linaje incluido en la vacuna y su concordancia como se ha visto<sup>7</sup>.

En el registro histórico de las epidemias de gripe en España fundamentadas en la vigilancia de gripe a través de redes centinelas se observa una variabilidad importante en la incidencia máxima alcanzada en cada temporada. Si bien el tipo A ha estado presente mayoritariamente, la variación de subtipo es importante. A pesar de este hecho, la circulación del virus gripal B en cada temporada ha sido constatada, siendo co-dominante en alguna de ellas e incluso principal, como en el caso de la última temporada 2012-13.

Las detecciones de virus gripal B ha variado ampliamente en cada temporada analizada en función del tipo de virus gripal dominante, pudiendo alcanzar proporciones superiores al 75% cuando ha prevalecido sobre el virus gripal A.

Los casos graves confirmados de gripe B hospitalizados son incidentes en todas las temporadas analizadas, con una mayor detección en mayores de 64 años y en los menores de 15 años, aumentando la letalidad a medida que aumenta la edad.

El efecto protector de la vacuna antigripal ha oscilado en función del tipo/subtipo de virus gripal estudiado. La efectividad de la vacuna (EV) antigripal frente a la infección por virus de la gripe B ha variado enormemente en función de la temporada analizada.

La posibilidad de una vacuna que incluya las dos cepas virales de gripe tipo B y por lo tanto una mayor concordancia que redunde en una mejor respuesta inmunológica puede suponer una disminución de casos gripales y por lo tanto conllevar ahorros de costes sanitarios en su atención que deben valorarse en futuros estudios.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

## BIBLIOGRAFÍA

- McCullers JA et al. Multiple genotypes of influenza B virus circulated between 1979 and 2003. *J Virol* 2004; 78:12817-28.
- Peltola V et al. Influenza A and B virus infection in children. *Clin Infect Dis* 2003; 36:299-305.
- Hu JJ et al. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37:95-8.
- Belshe R.B. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine* 2010; 28s:D45-D53.
- Thompson WW et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289:179-86.
- Dolin R. The quadrivalent approach to influenza vaccination. *J Infect Dis* 2013;62:1-43.
- Reed C et al. Public Health Impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine* 2012; 30:1993-8.
- Lee BY et al. The economic value of a quadrivalent versus trivalent influenza vaccine. *Vaccine* 2012; 30:7443-46.
- Instituto de Salud Carlos III. Informes anuales y semanales de Vigilancia de la Gripe en España. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Disponible en: <http://cne-gripe-infsemanal.isciii.es> y en <http://vgripe.isciii.es/>. Última visita 08/05/2014.
- Belshe R et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine* 2010; 28:2149-56.
- Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Human vaccines and Immunotherapeutics* 2012; 8(1): 81-8.
- Ficha técnica Fluarix Tetra®. Disponible en [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78568/FT\\_78568.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78568/FT_78568.pdf). Última visita 01/10/2014.
- Informe del Consejo de Salud Pública de Francia. Haut Conseil de la santé publique. Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FluarixTetra® - 23 mai 2014. Disponible en <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=429>. Última visita 01/10/2014.
- Informes de la red centinela sanitaria de Castilla y León. Programa de vigilancia de la gripe. Disponible en <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/centinelas/informes-red-centinela-sanitaria-castilla-leon>. Última visita 08/05/2014.
- Quandelacy TM et al. Age and sex-related Risk factors for Influenza associated Mortality in the United States between 1997-2007. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 156-67.
- Informe de vigilancia de gripe en Canada. Rapport de surveillance de la grippe au Canada pour la saison 2013-2014. Disponible en <http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/index-fra.php> (Última visita el 12/05/2014).
- Valenciano M, Kissling E. I-MOVE case-control study team. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe: results from the I-MOVE multicentre case-control study, 2012/13. *Euro Surveill* 2013;18(7):pii=20400. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V18N07/art20400.pdf>. Última visita 08/05/2014.
- Jiménez-Jorge S et al. Early estimates of the effectiveness of the 2011/12 influenza vaccine in the population targeted for vaccination in Spain, 25 December 2011 to 19 February 2012. *Euro Surveill* 2012; 17(12). Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V17N12/art20129.pdf>. Última visita 08/05/2014.
- Kissling E, Valenciano M. I-MOVE case-control studies team. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe among target groups for vaccination: results from the

I-MOVE multicentre case-control study, 2011/12. Eurosurveillance. 2012;17(15):pii=20146. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20146>. Última visita 08/05/2014.

20. Martínez-Baz I et al. Effectiveness of the trivalent influenza vaccine in Navarre, Spain, 2010-2011: a population-based test-negative case-control study. BMC Public Health 2013; 13:191.