

Daniel Pablo-Marcos¹
Ana Rodríguez-Fernández¹
Mónica Gozalo¹
Jesús Agüero¹
Francisco Arnaiz de Las
Revillas²
Jorge Calvo¹

Descripción de la epidemia estacional por Gripe B en Cantabria durante los inicios de la pandemia por SARS-CoV-2

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. Santander, España.

²Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, España.

Article history

Received: 21 July 2020; Revision Requested: 1 September 2020; Revision Received: 6 September 2020;
Accepted: 7 September 2020; Published: 22 September 2020

RESUMEN

Introducción. La cocirculación de los dos linajes de gripe B dificulta la predicción de la cepa a incluir en la vacuna trivalente. Comunidades autónomas (CCAA) como Cantabria continúan sin suministrar la vacuna tetravalente. El objetivo de este estudio fue analizar las características epidemiológicas de la gripe B en Cantabria (temporada 2019-2020), y determinar el linaje predominante y su relación con la vacuna recomendada.

Métodos. Estudio retrospectivo en el que el diagnóstico de gripe y los linajes de gripe B se determinaron mediante RT-PCR.

Resultados. Todas las muestras pertenecieron al linaje Victoria. La coinfección vírica más frecuente fue por SARS-CoV-2. La población afectada por gripe B fue fundamentalmente pediátrica y los pacientes no vacunados requirieron más frecuentemente ingreso hospitalario.

Conclusión. La gripe B presenta una mayor incidencia sobre población pediátrica, y la gripe A afecta más a población adulta. Sólo el 28,8% de los pacientes con gripe B que presentaban algún factor de riesgo estaban vacunados, existiendo la necesidad de aumentar la cobertura con vacunas tetravalentes para reducir la carga de enfermedad asociada al virus gripal B.

Palabras clave: gripe, epidemiología, vacunación

Description of Influenza B in seasonal epidemic in Cantabria during the beginning of the pandemia due to SARS-CoV-2

ABSTRACT

Introduction. Co-circulation of the two Influenza B lineages hinders forecast of strain to include in trivalent vaccine. Autonomous Communities such as Cantabria continue without supplying tetravalent vaccine. The aim of this study was to analyse epidemiological characteristics of influenza type B in Cantabria (2019-2020 season) as well as to establish the predominant lineage and its relation to the recommended vaccine.

Methods. Retrospective study whereby flu diagnosis and lineage analysis were determined by RT-PCR.

Results. All samples belonged to the Victoria lineage. Most prevalent viral co-infection was due to SARS-CoV-2. The population affected by influenza B was mainly paediatric and non-vaccinated patients more frequently required hospital admittance.

Conclusions. Influenza type B has a higher incidence in the paediatric population and type A affects more the adult population. Only 28.8% of patients with Influenza B that presented with some underlying condition or risk factor were vaccinated. This shows the need to increase coverage with tetravalent vaccines in order to reduce the burden of disease associated with the Influenza B virus.

Key-words: Influenza, epidemiology, vaccination.

INTRODUCCIÓN

Las epidemias anuales de gripe constituyen un problema de salud pública global. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) cada año mueren hasta 650 mil personas por infecciones respiratorias relacionadas con la gripe estacional [1].

Correspondencia:
Daniel Pablo Marcos
Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. Santander,
España
E-mail: daniel.pablo@sca.salud.es

Si bien se cree que la enfermedad por gripe B es más leve que la de tipo A, estudios demuestran que las infecciones causadas por ambos virus son clínicamente indistinguibles [2], presentando el virus B, y sobre todo el linaje Victoria, una mayor incidencia entre adultos-jóvenes y niños [3].

La cocirculación de dos linajes de gripe B, genética- y antigénicamente distintos: Victoria y Yamagata [4-5], dificulta la predicción de la cepa de virus B a incluir en la composición de la vacuna trivalente [6]. Desde 2013 se dispone de una vacuna tetravalente que incluye ambos linajes. Sin embargo, no es hasta 2018 cuando la OMS incluye en las recomendaciones de la vacuna la opción tetravalente como prioritaria [7]. A pesar de ello, durante la temporada pasada 2019-2020 algunas CC.AA. como Cantabria continuaron administrando la vacuna trivalente.

El objetivo de este estudio fue analizar la carga y epidemiología de la gripe B circulante en Cantabria durante el periodo 2019-2020, coexistente con la pandemia por SARS-CoV-2, y determinar el linaje predominante y su relación con la vacuna recomendada en dicha temporada.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo observacional, donde se analizaron los casos de gripe B confirmados microbiológicamente en Cantabria durante el periodo noviembre 2019-marzo 2020. Se recogieron los siguientes datos de interés: variables clínico-epidemiológicas (datos demográficos, comorbilidades, síntomas clínicos, etc.) de los casos de gripe B, variables demográficas de los casos de gripe A para comparar los grupos etarios afectados por ambos virus y datos de gestión correspondientes al periodo epidémico previo (noviembre 2018-marzo 2019) en términos de número de peticiones con solicitud de gripe para compararlos con el periodo pandémico actual.

El diagnóstico de gripe se realizó a partir de muestras de lavado/aspirado y frotis nasofaríngeos mediante qPCR usando el sistema Cobas influenza A/B & RSV nucleic acid test (LIAT; Roche Molecular Systems, Inc.). El estudio de los linajes de gripe B se realizó mediante RT-PCR a tiempo real usando los cebadores descritos por B. Biere *et al* [8], que tienen como diana la hemaglutinina (HA) del virus de la gripe B.

Las diferencias entre las variables clínicas y demográficas fueron analizadas utilizando la prueba Chi-cuadrado para variables categóricas y U-Mann-Whitney para variables continuas. Se consideraron significativos aquellos *p*-valores <0,05. El análisis se realizó utilizando el programa SPSS versión 20.0 (IBM-SPSS, Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se observa una circulación predominante de virus tipo A, habiéndose diagnosticado un total de 652 casos de gripe, correspondiendo 472 a gripe A (72,4%) y 180 (27,6%) a gripe B.

De las 180 muestras positivas para gripe B, 13 (7,2%) no pudieron ser subtipadas por falta de muestra. De las 167 muestras restantes, se detectaron 161 (96,4%) correspondientes al linaje Victoria y 6 (3,6%) no tipables. No se obtuvo ninguna gripe B del linaje Yamagata.

El 36,7% (n=66) de los pacientes presentaron al menos un factor de riesgo de complicaciones de gripe. Los factores de riesgo más prevalentes fueron asma (13,9%) y patología cardiovascular crónica (10,6%) (Tabla 1). Del total de pacientes que presentaban algún factor de riesgo, sólo 19 (28,8%) estaban vacunados. El 18,2% (n=12) de los pacientes con factores de riesgo recibieron tratamiento con oseltamivir.

Los síntomas clínicos más comunes fueron fiebre (92,4%), seguido de tos (84,9%) y odinofagia (27,9%). Otros síntomas menos destacables fueron los gastrointestinales (23,8%), mialgias (22,7%) y cefalea (19,2%).

Requirieron ingreso hospitalario 25 pacientes (13,9%), de los que sólo 1 ingresó en UCI, siendo significativamente mayor el número de ingresados en el grupo de no vacunados (*p*=0,008). Ninguno precisó de ventilación mecánica. En cuanto a las complicaciones, 8 (4,4%) presentaron neumonía y 6 (3,3%) otitis aunque no se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de neumonía (*p*=0,384) ni otitis (*p*=0,664). Sólo 1 paciente desarrolló sepsis por *Streptococcus pyogenes*, que se complicó con síndrome del shock tóxico estreptocócico. Se observó una tasa de mortalidad del 0,6%.

Un total de 20 pacientes (11,1%) presentaron alguna coinfección, vírica o bacteriana, observándose un mayor número de coinfecciones en las personas no vacunadas (*p*=0,042). Las coinfecciones víricas más frecuentes fueron producidas por SARS-CoV-2 (n=3) y Virus Respiratorio Sincitial (VRS, n=2). Ninguno de los pacientes coinfectados con SARS-CoV-2 requirió ingreso hospitalario. Dentro de las coinfecciones bacterianas, predominaron las producidas por *S. pyogenes* (n=5), *Haemophilus influenzae* (n=4) y *Streptococcus pneumoniae* (n=4).

Se observó un aumento significativo en el número de peticiones durante el mes de marzo en época pandémica (n=1417) respecto a la temporada 2018-2019 (n=391) lo que supuso un incremento del 20%. Esto se vio reflejado en el número de casos diagnosticados de gripe B en población adulta, que aumentó un 31,6% en el mes de marzo en relación con la temporada anterior.

En cuanto a las diferencias etarias entre pacientes infectados por gripe A o B, la mediana de edad de los pacientes con gripe A fue significativamente mayor que la de los pacientes con gripe B [49(68) versus 8(18)] [mediana, (R1Q)], (*p*<0,001), de modo que la población afectada por gripe A fue fundamentalmente adulta (64,8%) y la población afectada por gripe B, principalmente pediátrica (69,44%).

DISCUSIÓN

La gripe estacional es una enfermedad inmunoprevenible que supone un importante problema de salud pública

Tabla 1 Variables clínico-epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de gripe B durante la epidemia 2019-2020. Las variables cualitativas se expresan en n (%) y las variables continuas en mediana (RIQ).

	Vacunados (n=19)	No vacunados (n=159)	Total (n= 180)	p
Género (Mujer)	7 (36,8)	84 (52,8)	91 (50,6)	0,149
Edad (años)	10 (24)	7 (16)	8 (18)	0,061
Pediátricos (≤ 16)	11 (57,9)	115 (72,3)	127 (70,6)	0,348
Comorbilidades				
Patología respiratoria crónica	9 (47,4)	26 (16,4)	35 (19,4)	<0,001
Asma	5 (26,3)	20 (12,6)	25 (13,9)	<0,001
EPOC	1 (5,3)	2 (1,3)	3 (1,7)	<0,001
Patología cardiovascular crónica	6 (31,6)	13 (8,2)	19 (10,6)	<0,001
Cardiopatías	5 (26,3)	4 (2,5)	9 (5)	<0,001
HTA	1 (5,3)	7 (4,4)	8 (4,4)	<0,001
Patología renal crónica	3 (15,8)	6 (3,8)	9 (5)	<0,001
Patología neurológica crónica	3 (15,8)	9 (5,7)	12 (6,7)	<0,001
Diabetes	2 (10,5)	2 (1,3)	4 (2,2)	<0,001
Cáncer	1 (5,3)	4 (2,5)	5 (2,8)	<0,001
Prematuridad	1 (5,3)	3 (1,9)	4 (2,2)	<0,001
Ninguna	2 (10,5)	112 (70,4)	114 (63,3)	<0,001
Embarazo	2 (10,5)	0 (0)	2 (1,1)	<0,001
Síntomas clínicos				
Fiebre	16 (84,2)	143 (93,5)	159 (92,4)	0,160
Tos	17 (89,5)	129 (84,3)	146 (84,9)	0,742
Odinofagia	3 (15,8)	45 (29,4)	48 (27,9)	0,283
Clinica gastrointestinal ^a	4 (21,1)	37 (24,2)	41 (23,8)	1
Mialgia	6 (31,6)	33 (21,6)	39 (22,7)	0,383
Cefalea	2 (10,5)	31 (20,3)	33 (19,2)	0,536
Coinfección vírica	1 (5,3)	7 (4,4)	8 (4,4)	0,940
SARS-CoV-2	0 (0)	3 (1,9)	3 (1,7)	
VRS	1 (5,3)	1 (0,6)	2 (1,1)	
Influenzavirus A	0 (0)	1 (0,6)	1 (0,6)	
VEB	0 (0)	1 (0,6)	1 (0,6)	
Bocavirus	0 (0)	1 (0,6)	1 (0,6)	
Coinfección bacteriana	5 (26,3)	5 (5)	13 (7,2)	0,003
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 (10,5)	3 (1,9)	5 (2,8)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (10,5)	2 (1,3)	4 (2,2)	
<i>Streptococcus constellatus</i>	0 (0)	1 (0,6)	1 (0,6)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (5,3)	3 (1,9)	4 (2,2)	
Complicaciones				
Neumonía	2 (10,5)	6 (3,8)	8 (4,4)	0,384
Otitis	0 (0)	6 (3,8)	6 (3,3)	0,664
Sepsis	1 (5,3)	0 (0)	1 (0,6)	0,014
Otras	2 (10,5)	3 (1,9)	5 (2,8)	0,064
Ingreso Hospitalario	7 (36,8)	18 (11,3)	25 (13,9)	0,008
Ingreso en UCI	1 (5,3)	0 (0)	1 (0,6)	0,014
Éxito	0 (0)	1 (0,6)	1 (0,6)	0,936

RIQ: Rango Intercuartílico; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; HTA: Hipertensión Arterial;

VEB: Virus Eipstein Barr; VRS: Virus Respiratorio Sincitial.

^aClinica gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea).

*No se incluyeron los datos de síntomas clínicos de 8 pacientes de los que no había registro.

en términos de morbimortalidad y costes relacionados, afectando a personas de todas las edades. La enfermedad clínica producida por los diferentes tipos y subtipos del virus de la gripe no muestra diferencias significativas [9]. Sin embargo, en nuestro trabajo se observan diferencias entre los distintos grupos etarios, demostrando mayor incidencia en población pediátrica por el virus tipo B, tal y como se observa en otras series [10].

La vacunación en España está recomendada para grupos específicos con elevado riesgo de complicaciones de gripe (por ejemplo, mayores de 65 años, embarazadas o mayores de 6 meses con enfermedades basales crónicas) [11]. Sin embargo, en nuestra serie observamos solo un 28,8% de vacunación de la población con gripe B con factores de riesgo, lo que no alcanza la cobertura anual del 75% recomendada por la OMS [12]. Por tanto, es necesario que tanto profesionales sanitarios como la población general, conozca el impacto de esta enfermedad y los beneficios de su prevención, para poder reducir la carga sanitaria y social de la gripe estacional [13].

Del total de casos diagnosticados de gripe B, en el 100% de los casos tipados se confirmó la infección por el linaje Victoria. Esto muestra total concordancia con los datos emitidos en el Informe de Vigilancia de la Gripe del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y con la cepa incluida en la vacuna trivalente y la circulante durante la temporada 2019-2020 [14].

El aumento del número de peticiones de gripe durante la pandemia del SARS-CoV-2 evidenció un aumento del número de diagnósticos de gripe B, sobre todo en población adulta ambulatoria, en los que no estaba indicada la realización de técnicas moleculares para su confirmación, puesto que el diagnóstico de gripe es fundamentalmente clínico [5].

Este estudio pone de manifiesto que el linaje Victoria de la gripe B ha afectado principalmente a población pediátrica durante la epidemia gripal 2019-2020. Dado el impacto en la carga de enfermedad debida al virus gripal B, la dificultad en la estimación del linaje de virus B que circulará en cada temporada y la subóptima protección cruzada entre los linajes en caso de incluir la cepa equivocada, justifica el uso de vacunas tetravalentes que contengan los dos linajes, Victoria y Yamagata [6]. Existe una necesidad actual tanto de aumento de cobertura vacunal antigripal como del uso de vacunas tetravalentes que garanticen una mayor protección de todo el personal de riesgo y disminuir así el impacto de la carga de enfermedad asociada al virus gripal tipo B.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Cada año, hasta 650.000 personas mueren por enfermedades respiratorias relacionadas con la gripe estacional. 2017 <https://www.who.int/es/news-room/detail/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year> [accessed 03 June 2020]
2. Irving SA, Patel DC, Kieke BA, Donahue JG, Vandermause MF, Shay DK et al. *Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons: 2004-2005 through 2007-2008*. Influenza Other Respir Viruses. 2012. 6; 37-43. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2011.00263.x
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. 2020. 1; 29-31. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.09.003
4. Krammer F, Smith G, Fouchier R, Peiris M, Kedzierska K, Doherty P, et al. Influenza. Nat. Rev. 2018. 4 (3); 1-21 DOI: 10.1038/s41572-018-0002-y
5. Ortiz de Lejarazu R. Los virus de la gripe. Pandemias, epidemias y vacunas. Amazing Books. 2019.
6. Ortiz de Lejarazu R, Díez J, Gil de Miguel A, Martínón F, Guzmán C, Guillén JM, et al. Descripción de la gripe B en las epidemias estacionales de España. Rev Esp Quimioter. 2018. 31; 511-519. PMID: 30421881
7. WHO. Recommendations for the composition of next season's influenza vaccine released. 2018. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/news/news/2018/3/recommendations-for-the-composition-of-next-seasons-influenza-vaccine-released> [accessed 03 June 2020]
8. Biere B, Bauer B, Schwiieger B. Differentiation of Influenza B virus lineages Yamagata and Victoria by Real-Time PCR. J Clin Microbiol. 2010. 1425-1437. DOI: 0.1128/JCM.02116-09
9. Monsier A, Caini S, Daviaud I, Nauleau E, Tai Bui T, Debost E et al. Clinical characteristics are similar across type A and B Influenzavirus infections. Plos One. 2015. 10 (9); 1-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0136186
10. Eiros-Bouza JM, Pérez-Rubio A. Impacto del virus gripal tipo B y divergencia con la cepa B incluida en la vacuna antigripal en España. Rev Esp Quimioter. 2015. 28; 39-46 PMID: 25690144
11. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. 2020. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/Preguntas_respuestas_gripe_profsanitarios_2019-2020.htm [accessed 16 June 2020].
12. Ortiz de Lejarazu R. Actualización anual de la gripe. Vacuna a vacuna. Amazing Books. 2018.
13. García A, Fernández-Prada M, Aristegui J, Moreno D, Redondo E, Jimeno I et al. Resumen ejecutivo del documento de actualización y reflexión sobre vacunación antigripal en España. Vacunas. 2018. 19; 85-98. DOI: 10.1016/j.vacun.2018.10.001
14. Instituto de Salud Carlos III. Sistema de Vigilancia de Gripe en España 2019-2020. Informes semanales y anuales. <http://vgripe.isciii.es/inicio.do> [accessed 11 June 2020].