

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA  
TEMPORADA GRIPAL 2023-2024  
EN CASTILLA Y LEÓN**

**ARACELI SAGARRA GERVAS**

**Tutores:**

**SILVIA ROJO RELLO**

**IVÁN SANZ MUÑOZ**

Facultad de Medicina

Universidad de Valladolid

**Curso 2023-2024**



## ÍNDICE

1. ABSTRACT.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
2.1. La enfermedad de la gripe .....	2
2.2. La gripe a nivel virológico.....	2
2.2.1. Estructura del virus <i>Influenza A</i> .....	2
2.3. La gripe como epidemia.....	3
2.3.1. Conceptos de epidemia y pandemia.....	3
2.3.2. Comportamiento epidémico de la gripe.....	4
2.4. Carga de enfermedad de la gripe.....	5
2.5. Redes de vigilancia de la gripe.....	6
2.5.1. WHO's Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS).....	6
2.5.2. ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control.....	7
2.5.4. Vigilancia de la gripe en españa.....	8
3. OBJETIVO DEL ESTUDIO.....	9
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
4.1. Tipo y diseño de estudio.....	9
4.2. Procedimiento para la recolección de datos.....	9
4.2.1. Procesamiento de las muestras mediante métodos moleculares: PCR y RT-PCR.....	10
5. ANÁLISIS DE LOS DATOS OBTENIDOS.....	11
6. DISCUSIÓN.....	12
7. CONCLUSIONES.....	17
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19
9. ANEXOS.....	21
9.1. ANEXO 1. Tablas y figuras.....	21
9.2. ANEXO 2: Protocolos de ViGIRA.....	26

## 1. ABSTRACT.

**Introduction:** influenza is an acute respiratory infection caused by influenza viruses (*Influenzavirus A* and *B*), which circulates in annual epidemic outbreaks and pandemics. It has high morbidity and mortality in children and the elderly, as well as other risk groups, with great economic and sanitary impact. To improve prevention and response, influenza surveillance networks were created. The most international is the GISRS, whose principal institutions are the National Influenza Centers. Programs at European level (EISN), state level (SiVIRA), and community level (ViGIRA) also exist.

**Objective:** synthesis and description of the distribution of influenza in Castilla y León during the 2023-2024 epidemiological season based on epidemiological variables such as cumulative absolute incidence, age, viral type and subtype, and sample origin.

**Material and Methods:** descriptive retrospective observational study. Influenza virological surveillance data (2228 samples) were obtained by professionals from the ViGIRA Network, from epidemiological week 38/2023 to week 13/2024, in accordance with the Sentinel Health Network's Procedures and Documentation Guide.

**Data Analysis:** one wave of influenza activity with maximum incidence in week 2/2024 (236 cases/100.000 inhabitants). Of 2183 cases, 10.08% are in the age group between 0 and 4 years, 7.92% between 5 and 14 years, 17.22% between 15 and 44 years, 21.94% between 45 and 64 years, and 42.83% over 65 years. Of 2228 samples, 99.15% belong to type A virus and 0.85% to type B. Of the virus A samples, 71.18% were not subtyped. Of the subtyped samples (n=625), 74.08% are A/H1N1 (95.6% hospital origin) and 25.6% A/H3N2 (98.1% hospital origin).

**Discussion and Conclusions:** influenza activity in Castilla y León this season follows a pattern typical of temperate countries in the northern hemisphere countries, and consistent with national data. One wave is observed, with peak activity in week 2/2024 and predominance of virus A (99.15%), especially among the population over 65 years old (42.83%). Unlike the usual circulation pattern, this season is dominated by A/H1N1 subtype (74,08%). A/H3N2 is more frequently isolated in hospital-origin samples, despite the majority of studies reporting more severe clinical scenarios in A/H1N1 infection. Data should be interpreted considering the aging population of Castilla y León, as well as the epidemiological moment when data for this study were collected.

**Key words:** influenza, influenza virus, viral subtype, lineage, A/H1N1, A/H2N3, National Influenza Center, ViGIRA, vaccine.

## 2. INTRODUCCIÓN.

### 2.1. LA ENFERMEDAD DE LA GRIPE.

La gripe es una enfermedad respiratoria aguda por infección del tracto respiratorio por virus de la gripe. De transmisión por gotas y aerosoles (principalmente), tiene un periodo de incubación de entre 1 y 4 días. Cursa con un cuadro brusco de síntomas agudos respiratorios y sistémicos, que dura aproximadamente una semana. Su espectro clínico puede variar desde infección subclínica hasta neumonía viral primaria y muerte. Son complicaciones comunes la sobreinfección bacteriana, la exacerbación de comorbilidades en el anciano y la otitis media en población pediátrica<sup>(1,2)</sup>.

La gripe fue descrita por primera vez por Hipócrates en el 412 a.C en su *Libro IV de las epidemias* y su agente etiológico (el virus gripal), fue aislado por primera vez en 1933<sup>(2,3)</sup>.

### 2.2. LA GRIPE A NIVEL VIROLÓGICO. <sup>(4)</sup>

Perteneciente a la familia *Orthomyxoviridae*, los *Influenzavirus* pueden dividirse en cuatro géneros, en función de los antígenos proteicos presentes en la matriz y nucleocápside: A, B, C y D. Los tipos A y B son los responsables de las ondas epidémicas anuales de gripe en el hombre.

De los virus A existen 18 subtipos en función de la hemaglutinina (H) de superficie que posean y 11 subtipos según la neuraminidasa (N). Los subtipos H1, H2, H3, N1 y N2 causan gripe en los humanos. Los virus B circulan en nuestro medio en dos linajes: B/Victoria/2/87-like y B/Yamagata/16/88-like.

#### 2.2.1. ESTRUCTURA DEL VIRUS *INFLUENZA A*. <sup>(2,4,5)</sup>

Morfológicamente, el virus *Influenza A* es una partícula esférica de diámetro entre 80-120 nm. El virus B, salvando algunas diferencias, es muy semejante.

Posee una envoltura lipídica procedente de la célula huésped, de la que protruyen las glicoproteínas integrales de membrana HA (hemaglutinina), NA (neuraminidasa) y M2. En el virus influenza B se encuentran las homólogas NB y BM2. Bajo la envoltura lipídica, se encuentra una subcapa compuesta por la **proteína M1**.

La **neuraminidasa (NA)** y **hemaglutinina (HA)**, tienen función antigénica. La hemaglutinina es el principal epítipo del virus, frente al que se forman anticuerpos neutralizantes.

El núcleo de la partícula vírica lo conforman ocho **complejos RNP** (*ribonucleoprotein*), que formando una doble hélice reúnen el material genético, la RNA polimerasa dependiente de RNA, la nucleoproteína (NP) y las proteínas NEP/NS2.

El material genético de los virus *Influenza* está compuesto por ocho segmentos de **ARN monocatenario negativo** (forman parte de los *Negarnaviricota*). Cada uno de ellos codifica para una o varias proteínas (mediante *splicing* alternativo u ORF). Los virus B poseen menor cantidad de genoma codificante. Los extremos 5' y 3' poseen regiones terminales no codificantes.

La **ARN polimerasa dependiente de ARN** de los virus *Influenza* es un complejo heterotrimérico de 250 KDaltons. Cataliza la síntesis de ARN a partir de una hebra de RNA complementaria, tiene función endonucleasa para el proceso de *cap snatching* y realiza la poliadenilación. Está formado las proteínas **PB1, PB2** y **PA**.

Otras dos proteínas de importancia para el virus son **NS1** y **PB1-F2**. Ambas participan en la respuesta viral frente a las defensas innatas del huésped.

## 2.3. LA GRIPE COMO EPIDEMIA.

### 2.3.1. CONCEPTOS DE EPIDEMIA Y PANDEMIA.

El término **epidemia** procede del griego ἐπιδημία, *epidēmía*. Conformado por los vocablos «epi» (sobre) y «dêmos» (del griego, pueblo), significó «visita o llegada a un lugar». La primera referencia escrita como término médico la encontramos en los *Siete libros de las epidemias* de Hipócrates (s.V-IV a.C), si bien existe controversia respecto a su significado inicial <sup>(5,6)</sup>. Actualmente, «epidemia» se define como la aparición de un número de casos superior a lo esperado (mediana de los 5 años anteriores) para un determinado tiempo y lugar <sup>(8)</sup>.

Por otro lado, **pandemia** es un término griego (*πάνδημος, pándēmos*), compuesto por «pan» (todo) y «dēmos» (pueblo) <sup>(9)</sup>. Es aquella epidemia que afecta a varios países o continentes, causada por un agente infeccioso nuevo o que no emergía hacía tiempo, de fácil transmisión y que provoca enfermedad grave <sup>(8)</sup>.

### 2.3.2. COMPORTAMIENTO EPIDÉMICO DE LA GRIPE.

La gripe es una enfermedad infecciosa, que se transmite de personas infectadas a pacientes vulnerables principalmente mediante gotas y aerosoles (es menos frecuente la infección por contacto directo o fómites) <sup>(2,3)</sup>. Los niños juegan un importante papel en la transmisión en los hogares, siendo vehículo principal del virus en las epidemias, (si bien sigue siendo una opinión controvertida) <sup>(1,10)</sup>.

La gripe se propaga en forma de epidemias anuales y pandemias, típicamente en olas. En periodos inter-epidémicos puede aislarse en brotes en residencias o campamentos <sup>(1,2)</sup>. Su severidad varía de una temporada a otra, dependiendo de factores diversos: la virulencia de la cepa circulante, la población afectada y su inmunidad, la efectividad vacunal, la actividad de otros patógenos respiratorios... <sup>(1,11)</sup>.

En las regiones templadas del hemisferio norte, los **brotes epidémicos anuales** se producen en los meses de otoño e invierno, con inicio y final brusco. Duran entre dos y tres meses, con picos de actividad típicamente entre diciembre y marzo. En regiones no templadas, climas tropicales y subtropicales, este patrón es más variable.<sup>(1)</sup>

Las epidemias anuales afectan a un 5-20% de la población de una determinada región. Producen secuencialmente: incremento de casos pediátricos, aumento en adultos, ingresos por neumonía y descompensación de neumopatías crónicas y finalmente, aumento de la mortalidad por estas causas. <sup>(2,3)</sup>

Los brotes epidémicos anuales se producen consecuencia de variaciones antigénicas menores (sustituciones amioácidas en la replicación viral) conocidas como **antigenic drifts**. Las variantes con importancia epidemiológica afectan a más de un sitio antigénico, especialmente a la subunidad HA1, a la que se une el fragmento Fab del anticuerpo. En los virus virus A/H3N2 las tasas de mutación son más rápidas y las nuevas cepas sustituyen rápidamente a las anteriores <sup>(1,5,12-14)</sup>.

Cuando tras variaciones antigénicas mayores (**antigenic shifts**) en virus el virus de la gripe A, surge un nuevo subtipo viral para el que no existe inmunidad previa, tienen lugar **pandemias**. En estas mutaciones, se sustituye la HA, y en ocasiones, la NA, por nuevos subtipos que no han estado presentes en virus humanos hasta entonces (de origen aviar, porcino o por recombinación genética de estos con cepas humanas).

Las pandemias se producen de forma impredecible, independiente de la estación del año y se extienden rápidamente a todo el globo en el primer año tras su detección. Durante el último siglo, han aparecido a intervalos irregulares de 10-40 años: 1889-1890 (A/H2N8), 1918-1919 («gripe española», A/H1N1), 1957-1958 (A/H2N2), 1968-1969 (A/H3N2), 1977-1978 (A/H1N1), 2009-2010 (A/H1N1nv). <sup>(1,2,12)</sup>

#### **2.4. CARGA DE ENFERMEDAD DE LA GRIPE.**

Las infecciones respiratorias agudas (IRA), son las enfermedades más frecuentes en la población general y la primera causa mundial de mortalidad por enfermedad transmisible. En Castilla y León, son causa de un 10-15% de las consultas a demanda en Pediatría y Atención Primaria (la OMS estima que puede elevarse a un tercio a nivel global) <sup>(1,15)</sup>.

En las temporadas no pandémicas, se calcula que la tasa de infección por gripe en adultos varía entre 1-15%, llegando al 30% en escolares<sup>(1)</sup>. Se estima que, en todo el mundo, la gripe causa cada año alrededor de 5 millones de casos de enfermedad grave y unos 500.000-650.000 fallecimientos<sup>(5,16)</sup>. En España, en el año 2019 se estimó una incidencia media de 2.069/100.000 habitantes/año. En 2020 se confirmaron 619.000 casos en Atención Primaria, con 27.700 hospitalizados (18.000 en UCI) y unas 3.900 muertes atribuibles a la gripe <sup>(17)</sup>.

El grupo de menores de 4 años acoge las mayores tasas de incidencia de gripe. Las tasas más altas de hospitalización, ingreso en UCI, empleo de ventilación mecánica y mortalidad se encuentran en menores de 2 años y mayores de 65, embarazadas y pacientes con enfermedades crónicas (pulmonares, cardiovasculares o diabetes) <sup>(1)</sup>.

La gripe tiene un peso epidemiológico muy importante en incidencia, impacto sanitario y carga económica. Los datos anteriores justifican la necesidad de realizar una vigilancia epidemiológica de los virus gripales, entre otros virus respiratorios. Por otro lado, su variabilidad estacional reduce la eficiencia de las vacunas, por lo es necesario el seguimiento de las cepas circulantes para conocer las nuevas variantes antigénicas.

## **2.5. REDES DE VIGILANCIA DE LA GRIPE.** <sup>(1,11,15)</sup>

Las redes de vigilancia de la gripe se crearon con el objetivo de monitorizar la evolución de los virus respiratorios, para lograr frente a su infección una alerta precoz y una respuesta efectiva. Cada nivel de vigilancia cumple con unas funciones específicas, si bien podemos establecer unos objetivos comunes a todos ellos:

- Detección precoz de las epidemias de virus gripales, así como de otros virus respiratorios, describiendo sus características epidemiológicas y microbiológicas.
- Prevención: formulación de recomendaciones de salud pública y determinación de la composición de las vacunas anti-gripales del año siguiente.
- Evaluación y preparación frente a potenciales pandemias de gripe.
- Mejora continua: estudio de la efectividad de las medidas de prevención (en especial las vacunas) y respuesta; diseño de nuevos estudios de vigilancia.
- Estandarización de protocolos de diagnóstico, análisis virológico y terminología.
- Colaboración global entre instituciones y Estados.

### **2.5.1. WHO's Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS).**

El WHO's Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) fue fundado en 1952. A nivel mundial, es el principal mecanismo de vigilancia y control de la gripe estacional, pandémica y zoonótica, así como otros virus respiratorios.

Lo conforman instituciones en 129 estados miembros de la OMS, coordinadas por el WHO Global Influenza Program (GIP). Operan bajo las TORs (normativa de la WHO). Está conformado por cuatro tipos de instituciones, que se desarrollarán a continuación.

#### **2.5.1.1. NICS: NATIONAL INFLUENZA CENTERS.**

Los Centros Nacionales de gripe constituyen la piedra angular del GISRS y son el apoyo técnico clave para los Estados y la OMS en asuntos relativos a la gripe a nivel estatal. Son laboratorios de referencia para la gripe en sus Estados respectivos, seleccionados por cada Ministerio de Salud y reconocidos posteriormente por la OMS. Existen 140 en el mundo. En España se encuentra en Valladolid, con sedes en Majadahonda y Barcelona.

Realizan estudios microbiológicos preliminares, con el objetivo de determinar el tipo y subtipo viral. Envían a los WHO-CC aquellos virus no subtipables por métodos habituales, así como muestras representativas de los virus aislados en esa temporada. La información de vigilancia virológica, se reporta en la plataforma FluNet.

#### 2.5.1.2. WHO COLLABORATING CENTERS.

Establecidos en 2004, existen siete. Reciben las muestras virales representativas desde los NICs y realizan estudios genéticos y antigénicos avanzados. Seleccionan los CVV (*candidate vaccine viruses*) para la composición de las vacunas gripales del año siguiente, así como vacunas preparadas para potenciales pandemias. Otras de sus funciones incluyen el análisis de virus no subtipables recibidos desde los Centros Nacionales, producción de reactivos antigénicos, actuar como repositorios de especímenes gripales y participación en el WHO Pandemic Influenza Preparedness (PIP) Framework.

#### 2.5.1.3. WHO ESSENTIAL REGULATORY LABORATORIES (ERLS).

Existen cuatro. Entre sus competencias, destaca el desarrollo de estudios antigénicos y de eficacia de los anticuerpos generados por las vacunas.

#### 2.5.1.4. WHO H5 REFERENCE LABORATORIES.

Incluidos en el GIRS en 2004, integra los cuatro WHO-CC, el Centro Colaborador de la OMS para estudios de la Ecología de la Gripe en Animales, y otros laboratorios referentes para la gripe aviar. Su objetivo principal es la vigilancia del virus aviar *Influenza A/H5N1* en humanos.

#### **2.5.2. ECDC: EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL.**

El objetivo de la ECDC es la identificación, monitorización, prevención y respuesta frente a enfermedades infecciosas con peligro para la salud pública. Establecido en 2005 por la Unión Europea, participan estados no miembros, así como

estados no europeos. La colaboración más importante se da con la OMS, a través de la Oficina Regional para Europa (que incluye 53 países del continente).

Para la vigilancia de la gripe en la Unión Europea y Estados Unidos, la ECDC formó la **European Influenza Surveillance Network (EISN)** en 2008. Los laboratorios participantes se coordinan mediante la European Reference Laboratory Network for Human Influenza (ERLI-Net).

#### **2.5.4. VIGILANCIA DE LA GRIPE EN ESPAÑA.**

##### **2.5.4.1. SiVIRA.**

El Sistema de Vigilancia de las Infecciones Respiratorias Agudas (SiVIRA), se implantó en España en la temporada 2020-2021. Se encuentra dentro de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, y a nivel europeo, integrado en el EISN.

Integra la información de los sistemas centinela de IRAs en Atención Primaria e IRAG hospitalarias, brotes de gripe, vigilancia no centinela y exceso de mortalidad por todas las causas.

Cada Comunidad Autónoma incorpora sus datos, que son analizados por el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) del Instituto de Salud Carlos III. Realiza un informe epidemiológico semanal desde la semana 40 hasta la 20 del año siguiente. Este y otros informes se ponen a disposición de instituciones de salud y gubernamentales de España e internacionales (ECDC y Oficina Regional Europea de la OMS).

##### **2.5.3.2. VIGILANCIA DE LA GRIPE EN CASTILLA Y LEÓN.**

La Red Centinela Sanitaria de Castilla y León elaboró el programa VIGIRA (Vigilancia Integrada de las Infecciones Respiratorias Agudas) para el control epidemiológico de la gripe en la Comunidad. Creado en 1996, se encuentra dentro de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

En la red VIGIRA participan médicos de familia, pediatras y enfermeros (profesionales centinela), los laboratorios de Microbiología de los Complejos Asistenciales y Hospitales del Sacyl y el Centro Nacional de Gripe de Valladolid. Integra datos procedentes de la red centinela (médicos de familia, pediatras y enfermeros), muestras hospitalarias no centinelas, estudios sero-epidemiológicos e indicadores indirectos (datos vacunales, brotes en residencias, urgencias hospitalarias...).

Los datos obtenidos son integrados por el Centro Coordinador de la Red Centinela Sanitaria de Castilla. Su trabajo es ininterrumpido, realizando informes semanales desde la semana epidemiológica 40 hasta la 20 del año siguiente.

### 3. OBJETIVO DEL ESTUDIO.

El objetivo es la síntesis y descripción de la distribución de la gripe en Castilla y León en la temporada 2023-2024 en función de variables epidemiológicas de incidencia acumulada, edad, tipo y subtipo viral y origen de la muestra.

### 4. MATERIAL Y MÉTODOS.

#### 4.1. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.

El presente trabajo presenta un estudio observacional descriptivo. Los datos empleados han sido obtenidos por la red de vigilancia de la gripe de Castilla y León (ViGIRA) y constan de 2228 muestras, recogidas desde la semana epidemiológica 38 del año 2023 hasta la semana 13 del año 2024, de población cubierta por profesionales activos de la Red ViGIRA de la Red Centinela Sanitaria de Castilla y León, siguiendo los protocolos de la guía de Procedimientos y documentación de la Red Centinela Sanitaria.

#### 4.2. PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS <sup>(11)</sup>.

Para la notificación de un caso sospechoso de gripe, (u otros síndromes infecciosos respiratorios), se tienen en cuenta unos criterios consensuados. Dentro del **síndrome gripal (*influenza-like illness*)** se incluye a aquellos que hayan presentado de forma súbita (en menos de 12 horas), en los 7 días previos al menos uno de los siguientes: fiebre o febrícula, malestar general, mialgia; y al menos uno de los siguientes síntomas respiratorios: tos, dolor de garganta o disnea.

Los profesionales centinela recogen muestras de los dos primeros pacientes semanales que presenten alguno de los criterios anteriores. Han de ser pacientes que consulten dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas.

La muestra de exudado nasofaríngeo se recoge mediante frotis y se introduce en un tubo de muestras con medio de transporte sin inactivador viral. Se envía identificada como «muestra de salud pública» al Laboratorio de Microbiología de referencia, solicitando PCR de patógenos respiratorios. El envío debe hacerse el mismo día de la toma. Si se retrasase, se debe mantener entre -4° y -70°, enviándolo lo antes posible.

En el Laboratorio de Microbiología, en primer lugar, se extrae una alícuota para la trazabilidad de la muestra. El procesamiento de las muestras se realiza mediante métodos de PCR multiplex FilmArray™ o el Multiplex RT-PCR. En caso de ser positiva, se remite al Centro Nacional de Gripe de Valladolid, que realiza el análisis molecular, cultivo y secuenciación de las muestras recibidas, volcando los resultados en VIGIRA.

El Laboratorio de Microbiología es el responsable de grabar en la aplicación VIGIRA datos del paciente, solicitante, muestra, resultados del análisis, así como si se envía al CNG-VA. También incluye indicadores de la actividad gripal del área y de Castilla y León, y casos no procedentes de la red centinela.

#### **4.2.1. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS MEDIANTE MÉTODOS MOLECULARES: PCR y RT-PCR. <sup>(1)</sup>**

Para el diagnóstico microbiológico de la infección por virus gripales, las técnicas moleculares como la PCR, tienen como ventajas su rapidez, poder ser realizadas directamente en las muestras clínicas y en algunos casos, aumento de la sensibilidad y especificidad.

En caso de los virus *Influenza*, la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), permite la producción de ADN complementario a partir del RNA viral. Posteriormente, este ADNc será amplificado mediante PCR, permitiendo su detección.

Mediante sondas y *primers* que codifiquen secuencias conservadas (como la proteína M1 o NS1), se puede aislar virus gripales entre otros agentes respiratorios. La caracterización del tipo y subtipo se realiza con *primers* que amplifican proteínas antigénicas específicas de cada uno de ellos.

Los métodos empleados en el Centro Nacional de Gripe de Valladolid para el procesamiento de las muestras incluyen la PCR multiplex FilmArray™ o el Multiplex RT-

PCR. La PCR multiplex permite la amplificación de varias secuencias de DNA de forma simultánea. El sistema Filmarray™ es un sistema de PCR multiplex que permite el análisis sindrómico de las muestras (mediante paneles que contienen sondas de varios agentes respiratorios o subtipos virales).

Las muestras requieren un tratamiento cuidadoso de los medios de transporte, temperatura y materiales empleados, así como ser manipuladas en un entorno con un nivel de bioseguridad 2 (3 en caso de virus A/H5N1).

### **2.3. COMITÉ DE ÉTICA.**

Esta investigación se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobada por el Comité de Ética del Área de Salud Este-Valladolid bajo el código PI 21-2314.

## **5. ANÁLISIS DE LOS DATOS OBTENIDOS.**

En las tablas 1 y 2 se muestra de forma somera las características de la población estudiada, en función de las variables de edad de edad y sexo. Con un rango de edad entre 1 y 103 años, la edad media de los pacientes infectados fue de 53,5 años, con mediana (p50), de 59 años. Se incluyeron 1117 mujeres y 1061 hombres en el estudio. De algunos pacientes no se tiene registro de la edad (45 casos), ni el sexo (5 casos).

En la figura 1, se muestran la tasa de síndrome gripal por cada 100.000 habitantes (obtenida de los informes semanales de la Red Centinela de Castilla y León), así como la incidencia absoluta acumulada de casos de síndrome gripal reportados, entre las semanas 36/2023 y 13/2024. Se observa un primer periodo epidemiológico con pico de actividad en la semana 2/2024, en la que se alcanzó una tasa de 236 casos/100.000 habitantes, con brusco descenso posterior. En la semana 13/2024, el número de casos reportados ascendía a 2228.

En la figura 2 se muestra en forma de gráfico barras las incidencias absolutas acumuladas de casos de síndrome gripal por grupo de edad. De un total de 2183 casos analizados, entre las semanas epidemiológicas 36/2023 y 13/2024, un 10,08% pertenecían al grupo de 0-4 años de edad, un 7,92% se encontraban entre los 5-14

años, 17,22% entre los 15-44 años, 21,94% en el grupo entre 45 y 64 años y 42,83% tenían más de 65 años.

En 2228 muestras estudiadas, se objetiva una clara predominancia de virus A (99,15% frente a B 0,85%), como se muestra en la Figura 4. Un 71,18% de los virus A no fueron subtipados. De aquellas muestras a las que se realizó subtipado mediante PCR posterior (625 muestras), un 74,08% pertenecían al subtipo A/H1N1 (20,78% del total de virus circulantes) y un 25,6% al subtipo A/H3N2 (7,18% del total).

En cuanto al origen de las muestras (hospitalario o centinela), se tomó como muestra aquellos casos a los que se realizó una PCR en el Centro Nacional, resultando positivos para virus gripales (n=625), elaborándose a partir de los datos obtenidos el gráfico 5. Un 95,6% de los virus AH1 se obtuvieron de muestras de origen hospitalario, frente a un 4,31% con origen en la red centinela. El virus HA3 se aisló en un 98,1% en muestras de origen hospitalario y en un 1,86% en muestras centinela. Los virus B Victoria únicamente se encontraron en muestras hospitalarias.

## **6. DISCUSIÓN.**

En el periodo comprendido entre las semanas epidemiológicas 36/2023 y 13/2024, la actividad gripal presentó una onda con pico de máxima actividad en la semana 2/2024 (tasa de 236 casos/100.000 habitantes), con descenso brusco posterior. Es característico de los países del hemisferio Norte, presentar un primer pico de actividad epidémica gripal entre primeros de diciembre y finales de marzo (como ocurre en esta temporada), siendo la gran mayoría en febrero y primera mitad de marzo.<sup>(18)</sup> En temporadas anteriores, (como ocurrió la anterior, 2022-2023), se observaron sin embargo dos ondas estacionales<sup>(11)</sup>. Habría que continuar con la observación epidemiológica hasta final de temporada (semana 20), para constatar que no se da una segunda onda de actividad.

Por otro lado, indicamos que los picos de actividad epidémica gripal se dan en estrecha relación con la actividad de otros virus respiratorios. Por ejemplo, en temporadas pre-pandémicas, la primera ola de gripe solía coincidir con el pico de máxima incidencia de VRS<sup>(11)</sup>. En este estudio, no se han incluido datos observaciones de virus más allá de la gripe.

Entre las semanas epidemiológicas 38/2023 y 13/2024, entre los virus subtipados mediante PCR en el Centro Nacional de Gripe, se observó una clara

predominancia del virus *Influenza* tipo A (99,84%) frente al B (0.16%). Supone un cambio respecto a los hallazgos en la temporada anterior (2022-2023), en la que un 61% de virus de la gripe circulantes fueron virus A y un 39% fueron virus tipo B <sup>(15)</sup>.

Los datos recogidos son consistentes con estudios previos y los datos de la vigilancia epidemiológica en España. El virus A es, el más prevalente en la mayoría de epidemias anuales <sup>(18,19)</sup>, con porcentajes medios de prevalencia del 75,5% y un rango entre temporadas de entre 60,9% y 88,7% <sup>(18)</sup>. Existen variaciones geográficas, con porcentajes más elevados en el hemisferio sur. En España, el Instituto de Salud Carlos III reporta en la semana 17/2024, un porcentaje de virus A en las muestras analizadas del 99,49%, muy similar al encontrado en nuestra población de estudio <sup>(20)</sup>.

El virus gripal B, que en esta muestra supone apenas un 0,16%, con poca frecuencia es dominante o codominante. Su proporción es muy variable, alcanzando cifras superiores al 75% en temporadas en las que ha sido dominante (2005-2006, 2023-2013 y 2017-2018), mientras en otras no ha circulado en cifras estadísticamente significativas (2003-2004, 2006-2007 y 2009-2010) <sup>(21,22)</sup>. Las variaciones en la proporción de virus B están en un rango entre 0 y 61%, con un promedio de 24% y una mediana de 11% <sup>(22)</sup>. Existe variación geográfica, siendo más común en los trópicos (mediana 24,3%) y menor en el hemisferio sur (17,8%) <sup>(21)</sup>. En nuestra comunidad, Castilla y León, el envejecimiento de la población puede condicionar también la menor prevalencia del virus B, que afecta por lo general a pacientes de menor edad <sup>(22)</sup>.

La variabilidad de los porcentajes de tipos virales entre se debe a varios factores. En primer lugar, a la natural e impredecible evolución de los virus gripales, en función del *antigenic drift*.<sup>(1,5,12-14)</sup> En segundo lugar, debido a una posible discordancia antigénica entre el virus vacunal y las cepas circulantes ese año, lo que condiciona una mayor transmisibilidad y virulencia. Por último, hay que tener en cuenta el momento en que se obtuvieron los datos para el presente trabajo, ya que habiendo finalizado la temporada de gripe recientemente, pueden no haberse registrado en la base de datos todos los resultados de identificación de tipo y subtipo viral de los casos obtenidos.

De total de muestras subtipadas por PCR (624), un 74,08% pertenecían a virus AH1, mientras un 25,76% pertenecían a virus subtipo AH3. No se aislaron otros tipos ni subtipos de virus *Influenza* (AH5a, AH5b, AH9). Un estudio realizado por Zanobini et al. en 2022, que recogía datos epidemiológicos de 149 países, identificó tendencia a la predominancia de virus A/H3N2 (29,5%) respecto a A/H1N1 (23,4%) en las diez temporadas estudiadas (2010-2020) <sup>(18)</sup>. Sin embargo, en los informes semanales de VIGIRA para esta temporada, podemos encontrar una proporción de subtipos A similar

a la encontrada en nuestra muestra. En la semana 17 de 2024, un 28,6% de los virus A subtipados pertenecían a A/H3N2 y un 72,5% a A(H1)pdm09 <sup>(20)</sup>. La diferencia en la proporción de los subtipos virales A entre temporadas es impredecible y a día de hoy no se ha encontrado una tendencia clara en la variación de las proporciones relativas de A/H1N1 and A/H3N2 <sup>(18)</sup>.

Los virus tipo B identificados pertenecían exclusivamente al linaje B/Victoria/2/87. No se hallaron virus pertenecientes al B/Yamagata/16/88. Hasta 1980, este fue el virus predominante, especialmente en el sudeste asiático <sup>(22)</sup>. Desde que ambos linajes cocirculan en Europa, sus porcentajes relativos han variado entre temporadas, si bien estudios globales indican que B/Yamagata suele predominar (5,8% del total de virus circulantes cada temporada, frente a 3,3% los virus B/Victoria) <sup>(18)</sup>. Se encuentran diferencias geográficas en la proporción entre ambos virus, siendo más frecuente el B/Yamagata en climas templados de ambos hemisferios <sup>(21)</sup>.

Es conveniente indicar que un gran porcentaje de los virus gripales aislados no son subtipados ni se caracteriza su linaje. Un 22,8% de los virus B no son caracterizados, según el estudio de Zanobini et. al. <sup>(18)</sup>. Las cifras de virus A no subtipados varían entre 13,8% en el estudio global de Zanobini de las temporadas 2010-2020 <sup>(18)</sup>, alrededor del 50% en los últimos informes semanales de VIGIRA <sup>(23)</sup> y 31,5% en muestras de hospitalizados en España según el informe del Instituto Carlos III de la temporada 2023-2024 <sup>(15)</sup>. En nuestro estudio, un 71,79% de las muestras de virus A no han sido subtipadas. Esto puede deberse, como se ha indicado antes, a la recolección precoz de datos para este estudio.

La epidemiología de la gripe se ve afectada por el factor edad. En el caso de la población estudiada, un 42,83% se encontraban en pacientes mayores de 65 años. La proporción de casos en adultos (15-44 años y 45-64 años), disminuía respecto al grupo anterior, con pequeña variación entre ambos grupos (17,22% y 21,94%), si bien se observa un incremento ligero con la edad. Esta elevada afectación de población adulta y anciana, se debe en primer lugar, a la elevada proporción de población anciana en Castilla y León. Por otro lado, la edad es un factor de riesgo en la gripe, viéndose más afectados los pacientes en ambos extremos del espectro de edad (mayores de 65 años y menores de 5) <sup>(1,11)</sup>. Por ello, la incidencia observada es mayor en pacientes entre 0-4 años (10,08%), que en aquellos entre los 5 y 14 años (7,92%).

La mayoría de estudios coinciden que existe asociación entre los tipos y subtipos de virus gripales y la severidad de la enfermedad desarrollada. Puede deberse a diferencias en la fisiopatología, (mayor infiltración en neumocitos y macrófagos

intraalveolares por el virus A/H1N1) <sup>(25)</sup>; el grupo de edad por el que muestra preferencia el subtipo viral; o diferencias en la efectividad vacunal.

La severidad de la enfermedad causada por cada subtipo se refleja en el origen de las muestras (Atención Primaria o paciente hospitalizado). Los pacientes que acuden a las consultas de Atención Primaria tienen como síntomas mayoritarios tos, fiebre y malestar general. Aquellos ingresados tras infección por virus Influenza o sus complicaciones, suelen padecer de cuadros más graves, con desestabilización de comorbilidades y requerir tratamientos y medidas más intensivas <sup>(15)</sup>.

Los pacientes infectados por A/H1N1 son pacientes más jóvenes, entre los que destaca como factor de riesgo el padecer de obesidad grado III. Los hospitalizados con infección por virus A/H1N1 tienen más riesgo de severidad clínica y desenlace fatal en todos los grupos de edad. Se han observado más casos de neumonía radiológicamente confirmada, síndrome de *distress* respiratorio agudo y respuesta inflamatoria sistémica severa <sup>(26)</sup>. Como medidas terapéuticas, son necesarias la ventilación mecánica y ECMO con más frecuencia <sup>(25)</sup>. Tienen más riesgo de ingreso en UCI, muerte o ambos, que en aquellos infectados por virus A/H3N2 o B, a pesar de ser por lo general pacientes más jóvenes y con menos comorbilidades de base <sup>(24-26)</sup>.

En nuestro estudio, se encuentra un mayor porcentaje de muestras de origen hospitalario en A/H3N2 (98,1%), frente a 95,6% de muestras hospitalarias de A/H1N1. Esto parece contradecir los datos anteriores, en los que indicábamos la predominancia esta temporada del virus A/H1N1 (74,08% de las muestras subtipadas frente a 25,76% de A/H3N2), así como la mayor severidad de su infección.

Se encuentran datos similares a los nuestros en España en la temporada pasada (2022-2023). Durante la primera ola de gripe (con predominancia H3N2), hubo mayor tasa de hospitalizaciones, especialmente en mayores de 79 años. De los pacientes hospitalizados, un 33,2% fueron positivos para A/H3N2, sobrepasando por muy poco a los casos de A/H1N1 (31%), como en esta temporada. Durante la segunda ola (A/H1N1) disminuyeron las hospitalizaciones, así como los fallecimientos atribuibles a la gripe <sup>(15)</sup>.

Los pacientes infectados por cepas de A/H3N2 son adultos mayores o ancianos (mayores de 64 años) <sup>(10,25)</sup>. Estos pacientes tienen menor riesgo de enfermedad grave y hospitalización, de ingresar en la UCI, morir o ambas, si bien se acompaña de más riesgo de co-infección bacteriana o viral <sup>(14)</sup>. Esto se ve reflejado en las medidas terapéuticas, ya que se emplean menos antivirales <sup>(25)</sup>. Sin embargo, las epidemias de A/H3N2 y B tienen un considerable impacto en el exceso de mortalidad atribuible a la gripe en ancianos. Así, en las temporadas en las que se ha reportado un incremento del

virus A/H3N2 (2011-2012, 2012-2013), se registran menor número de pacientes con enfermedad grave, si bien exceso de mortalidad en los ancianos<sup>(26)</sup>.

El porcentaje de hospitalizaciones más elevado en H3/N2 puede deberse en este caso a la afectación preferente de población anciana, que supone una amplia mayoría en una comunidad envejecida como es Castilla y León. La infección por A/H3N2, a pesar de ser típicamente menos grave, causa exceso de hospitalizaciones por las descompensaciones de patologías de base. Los mayores de 65 años constituyen el grueso de hospitalizaciones por gripe, aumentando la letalidad de la enfermedad con la edad, llegando al 8% en mayores de 80 años en la temporada pasada <sup>(15)</sup>.

Hay que considerar la posibilidad de una reducción de la efectividad vacunal, por discordancia antigénica con las cepas circulantes este año, lo que se da con frecuencia en los virus A/H3N2 y a su menor efectividad en población anciana <sup>(10,14,26)</sup>.

Por otro lado, la edad afecta a la presentación clínica de la gripe <sup>(10)</sup>. En adultos mayores y ancianos, la infección gripal puede ser atípica, insidiosa, teniendo como rasgo predominante la exacerbación de comorbilidades previas. Muchos casos no son confirmados en laboratorio y las tasas de severidad y mortalidad del subtipo predominante en este grupo poblacional (A/H3N2), se ven falsamente reducidas en los estudios <sup>(24)</sup>.

El virus B/Victoria se ha encontrado exclusivamente en muestras de origen hospitalario. La severidad de los virus B puede considerarse intermedia entre A/H3N2 y A/H1N1, tanto en términos de letalidad como en casos de gripe confirmados, en todos los grupos de edad <sup>(22)</sup>. Es más característico de población pediátrica y adultos jóvenes, siendo B/Victoria más frecuente en menores de 25 años <sup>(10,21,22)</sup>. En la muestra aislada en nuestro estudio, se trataba de un varón de 4 años.

Debemos indicar también que existen estudios que parecen ir en contra de la existencia de una asociación entre el subtipo viral y la severidad de la enfermedad y su presentación clínica <sup>(21)</sup>. Algunos de ellos indican que sí existe infección preferente por grupos de edad según subtipo viral, pero no se encuentran diferencias por subtipo en el riesgo de mortalidad en niños ni ancianos <sup>(14)</sup>. Otros, refieren que no hay diferencias en el riesgo de ingreso en la UCI en la infección por distintos subtipos de virus A <sup>(26)</sup>.

Por último, indicamos que la influencia de la edad en el tipo y subtipo viral que afecta a cada individuo parece estar en relación con la infección primaria por virus de la gripe a la que se haya visto expuesta cada generación. Los individuos nacidos antes de 1956 tuvieron un primer contacto con la hemaglutinina del grupo 1, desarrollando

anticuerpos protectores que poseen reactividad cruzada con virus del grupo de A/H1N1. Así, son más susceptibles frente a cepas del grupo 2. Viceversa, aquellos nacidos tras 1968 desarrollaron anticuerpos protectores frente a A/H3N2, por lo que desarrollan enfermedad más grave ante una infección por A/H1N1 <sup>(25,26)</sup>. De esta manera, en función del subtipo predominante en cada estación epidemiológica, las características de la población afectada variarán.

La principal debilidad de este estudio se puede encontrar en el momento en que se obtuvieron los datos para este estudio, como se ha indicado en varias ocasiones a lo largo del texto. No habiendo finalizado la temporada epidemiológica de gripe, pueden no haber estado registrados en ese momento todos los resultados del estudio virológico. Esto afecta al porcentaje de muestras no subtipadas y las proporciones relativas de tipo y subtipo viral. Por otro lado, no permite realizar un estudio completo de la temporada epidemiológica, que termina en la semana 20/2024, ya que los datos estudiados alcanzan hasta la semana 13/2024.

Entre sus fortalezas se encuentra la rigurosidad y eficacia del sistema de vigilancia epidemiológica de la gripe, que permite la obtención de datos fiables y la realización de múltiples estudios con alto nivel de evidencia sobre las características epidemiológicas y virológicas de la gripe, a nivel comunitario, estatal y global.

## **7. CONCLUSIONES.**

El virus de la gripe es un patógeno en constante evolución, con cambios antigénicos (*antigenic shifts* y *drifts*), que evaden el sistema inmune y reducen la eficacia vacunal. El estudio de estas variaciones es fundamental para la prevención por medio de las vacunas, medida de prevención esencial, que disminuye las tasas de hospitalización y muerte en todos los grupos de edad.

Es necesaria la existencia de sistemas de vigilancia epidemiológica de los patógenos respiratorios, que permiten la prevención frente a las epidemias y pandemias, gracias a la colaboración nacional e internacional. Las infecciones respiratorias agudas, y la gripe en particular, tienen gran impacto sanitario y económico, que aumentará con los años debido al envejecimiento poblacional. Por otro lado, la pandemia de COVID-19 ha puesto en evidencia el peligro que suponen los patógenos respiratorios emergentes, entre los que destaca el virus de la gripe aviar A/H5N1.

La edad como factor epidemiológico afecta a la gripe a varios niveles. Los ancianos y menores de 5 años son grupos de riesgo, los niños son vehículo fundamental del virus en las epidemias y es un factor determinante en la presentación clínica de la enfermedad. Cada subtipo de virus de la gripe infecta predominantemente a un grupo de edad. El estudio de la gripe teniendo en cuenta el factor edad permitirá la implantación de medidas de prevención y respuesta más eficientes.

La detección de los tipos y subtipos gripales que circulan cada temporada, es de interés para la elaboración de las vacunas de la temporada siguiente, así como para comprender los patrones de severidad y afectación por edades de cada uno de ellos. Un gran porcentaje de los virus gripales aislados no son subtipados (71,79% de virus A en nuestro estudio). Es importante la identificación del subtipo y linaje viral para el control de virus emergentes, como el virus de la gripe aviar.

En el periodo analizado (semanas epidemiológicas 38/2023 a 13/2024), la actividad gripal en Castilla y León presenta un patrón de actividad típico de las epidemias de gripe en países templados del hemisferio norte. En el periodo analizado se objetiva una única onda de actividad, con máximo en la semana 2/2024 (tasa de 236 casos/100.000 habitantes).

La predominancia del virus tipo A (99,84%) es consistente con los datos a nivel estatal en la semana 17/2024, en la que SiVIRA confirmaba esta tendencia de predominio de virus A (porcentaje de virus A en las muestras analizadas: 99,49%).

De total de muestras subtipadas por PCR (625), un 74,08% pertenecían a virus AH1, mientras un 25,76% pertenecían a virus subtipo AH3. La tendencia habitual a nivel global es el predominio de A/H3N2. La variación de los porcentajes relativos de los subtipos de virus de la gripe A es impredecible. Los virus tipo B suponían apenas un 0,16% del total. Pertenecían exclusivamente al linaje B/Victoria/2/87, si bien el linaje B/Yamagata suele ser más frecuente.

Parecen existir diferencias en la severidad de la enfermedad gripal según el subtipo viral, (si bien no todos los estudios alcanzan esta conclusión). La mayoría de estudios indican que la severidad de A/H1N1 es mayor. a pesar de lo cual, en este estudio el porcentaje de muestras obtenidas de registros hospitalarios es mayor en el caso de los virus A/H3N2 (98,1% frente a 95,6%). Este patrón se dio también en la temporada anterior y puede deberse a la afectación preferente de este subtipo a la población anciana, (amplia mayoría en Castilla y León) o a discordancias con el antígeno vacunal (más comunes en A/H3N2).

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. World Health Organization. The virology and epidemiology, control and surveillance of influenza. En: WHO global influenza surveillance network: manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza [Internet]. Malta: World Health Organization; 2011. p. 1-15. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/manual-for-the-laboratory-diagnosis-and-virological-surveillance-of-influenza>
2. Artero, Eiros, Oteo, del Pozo. Gripe. En: Manual de enfermedades infecciosas. 3ª ed. rev. y ampl. Valladolid: Ediciones Universidad de Valladolid; 2019. p. 429-38.
3. Uyeki TM, Hui DS, Zambon M, Wentworth DE, Monto AS. Influenza. The Lancet. 27 de agosto de 2022;400(10353):693-706.
4. Fields, Bernard N., Knipe, David M., Howley, Peter M., Megan L. Shaw, Peter Palese. Orthomyxoviridae. En: Fields Virology. 6.ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2013. p. 1151-253.
5. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. Nat Rev Dis Primer. 28 de junio de 2018;4(1):1-21.
6. Pino Campos LM, Hernández González JP. En torno al significado original del vocablo griego epidēm̄ka y su identificación con el latino pestis. Dynamis. 2008;28:199-215.
7. Martin PMV, Martin-Granel E. 2,500-year Evolution of the Term Epidemic. Emerg Infect Dis. junio de 2006;12(6):976-80.
8. Sánchez Bayona, Rodrigo. Epidemiología general de la enfermedad transmisible. En: Medicina Preventiva, Epidemiología y Bioestadística. 37.ª ed. Curso Intensivo MIR Asturias S.L; 2022. p. 203-18.
9. ASALE R, RAE. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [citado 13 de mayo de 2024]. pandemia | Diccionario de la lengua española. Disponible en: <https://dle.rae.es/pandemia>
10. Beauté J, Zucs P, Korsun N, Bragstad K, Enouf V, Kossyvakis A, et al. Age-specific differences in influenza virus type and subtype distribution in the 2012/2013 season in 12 European countries. Epidemiol Infect. octubre de 2015;143(14):2950-8.
11. Red Centinela Sanitaria de Castilla y León. Programa de Vigilancia Integrada de las Infecciones Respiratorias Agudas (VIGIRA) de Castilla y León. Protocolo 2023/2024. [Internet]. Valladolid: Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad.; 2023. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/centinelas/programa-vigilancia-integrada-ira-red-centinela-sanitaria-c.ficheros/2554286-Programa%20VIGIRA%202023-24.pdf>
12. Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen. Viral Immunol. marzo de 2018;31(2):174-83.
13. Chen J, Deng YM. Influenza virus antigenic variation, host antibody production and new approach to control epidemics. Virol J. 13 de marzo de 2009;6:30.
14. Russell CJ, Webster RG. The Genesis of a Pandemic Influenza Virus. Cell. 4 de noviembre de 2005;123(3):368-71.
15. Mazagatos, Puma, Galindo, Lozano, Pérez-Gimeno, León, Vega, Monge, Larrauri, Pozo, Casas. Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG) Gripe, COVID-19 y VRS, temporada 2022-2023. De semana 40/2022

a semana 39/2023 . Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Centro Nacional de Microbiología Instituto de Salud Carlos III; 2023 dic.

16. Maleki F, Welch V, Lopez SMC, Cane A, Langer J, Enstone A, et al. Understanding the Global Burden of Influenza in Adults Aged 18–64 years: A Systematic Literature Review from 2012 to 2022. *Adv Ther.* 1 de octubre de 2023;40(10):4166-88.
17. Pérez-Rubio A, Platero L, Eiros Bouza JM. Gripe estacional en España: carga clínica y económica y programas de vacunación. *Med Clínica.* 5 de julio de 2019;153(1):16-27.
18. Zanobini P, Bonaccorsi G, Lorini C, Haag M, McGovern I, Paget J, et al. Global patterns of seasonal influenza activity, duration of activity and virus (sub)type circulation from 2010 to 2020. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022;16(4):696-706.
19. Eiros Bouza JM, Pérez Rubio A. La gripe y su impacto en la mortalidad. *Rev Clin Esp.* febrero de 2021;221(2):97-8.
20. Red Centinela Sanitaria de Castilla y León. Infecciones respiratorias aguda. Informe VIGIRA semana 17/2024. [Internet]. Valladolid: Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad.; 2014 abr [citado 10 de mayo de 2024]. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmninnbpcjpcglclefindmkaj/https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/es/centinelas/informacion-semanal-infecciones-respiratorias-agudas-ira.ficheros/2717880-VIGIRA%20Informe%20semanal%202024-17.pdf>
21. Caini S, Huang QS, Ciblak MA, Kuszniarz G, Owen R, Wangchuk S, et al. Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study. *Influenza Other Respir Viruses.* 2015;9(S1):3-12.
22. 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(1):5.
23. Portal de Salud de la Junta de Castilla y León [Internet]. [citado 13 de mayo de 2024]. Información semanal de las infecciones respiratorias agudas (IRA). Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/centinelas/informacion-semanal-infecciones-respiratorias-agudas-ira>
24. Lytras T, Andreopoulou A, Gkolfinopoulou K, Mouratidou E, Tsiodras S. Association between type-specific influenza circulation and incidence of severe laboratory-confirmed cases; which subtype is the most virulent? *Clin Microbiol Infect.* 1 de julio de 2020;26(7):922-7.
25. Sumner KM, Masalovich S, O'Halloran A, Holstein R, Reingold A, Kirley PD, et al. Severity of influenza-associated hospitalisations by influenza virus type and subtype in the USA, 2010-19: a repeated cross-sectional study. *Lancet Microbe.* noviembre de 2023;4(11):e903-12.
26. Delgado-Sanz C, Mazagatos-Ateca C, Oliva J, Gherasim A, Larrauri A. Illness Severity in Hospitalized Influenza Patients by Virus Type and Subtype, Spain, 2010–2017. *Emerg Infect Dis.* febrero de 2020;26(2):220-8.

## 9. ANEXOS.

### 9.1. ANEXO 1. TABLAS Y FIGURAS.

#### 9.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

*Tabla 1.* Edad de la población a estudio.

<b>Edad</b>	<b>0-4</b>	<b>5-14</b>	<b>15-24</b>	<b>25-44</b>	<b>45-64</b>	<b>65-74</b>	<b>&gt;75</b>	<b>N/i</b>
<b>Nº casos</b>	220	173	89	287	479	246	689	45

*Tabla 2.* Sexo de la población a estudio.

<b>Sexo</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>N/i</b>
<b>Nº casos</b>	1117	1061	5

### 9.1.2. INCIDENCIA ABSOLUTA ACUMULADA DE CASOS DE SÍNDROME GRIPAL POR SEMANA EPIDEMIOLÓGICA.

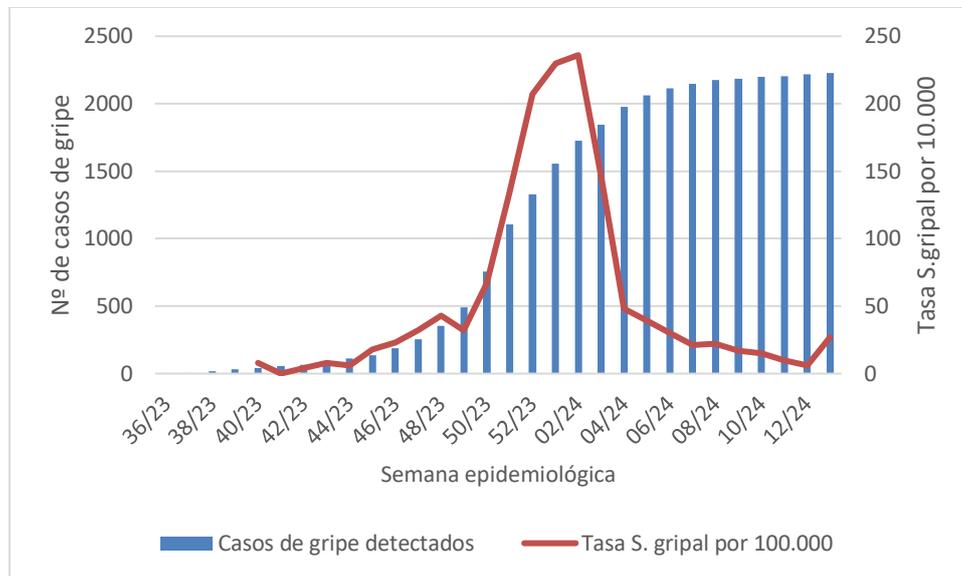


Figura 1. Incidencia absoluta acumulada y tasa de síndrome gripal por 100.000 habitantes por semana epidemiológica.

### 9.1.3. INCIDENCIA ACUMULADA DE CASOS DE SÍNDROME GRIPAL POR VALORES DE EDAD.

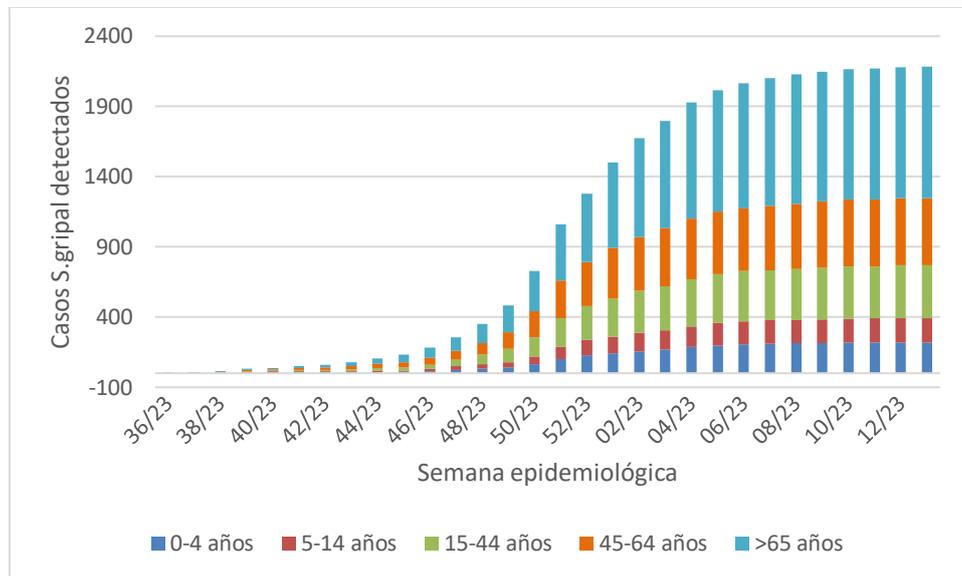


Figura 2. Incidencia absoluta acumulada de casos de síndrome gripal por grupo de edad y semana epidemiológica.

#### 9.1.4. ORIGEN DE CASOS DE GRIPE (PCR POSITIVA) POR TIPO Y SUBTIPO VIRAL.

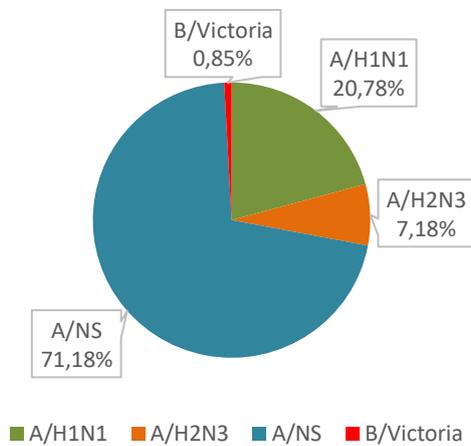


Figura 3. Porcentaje de tipo y subtipo viral circulantes en las muestras subtipadas.

### 9.1.5. ORIGEN DE LA MUESTRA SEGÚN SUBTIPO DE VIRUS DE LA GRIPE A.

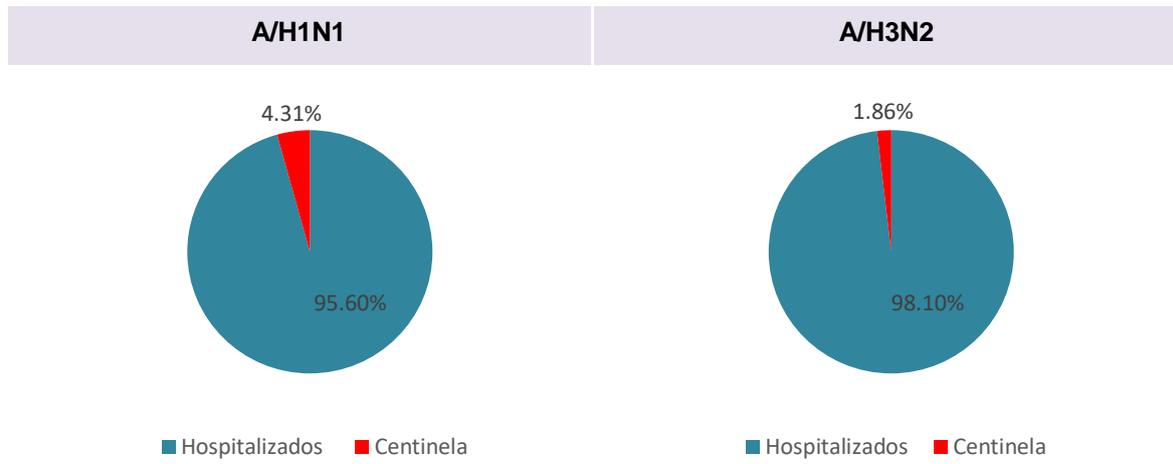


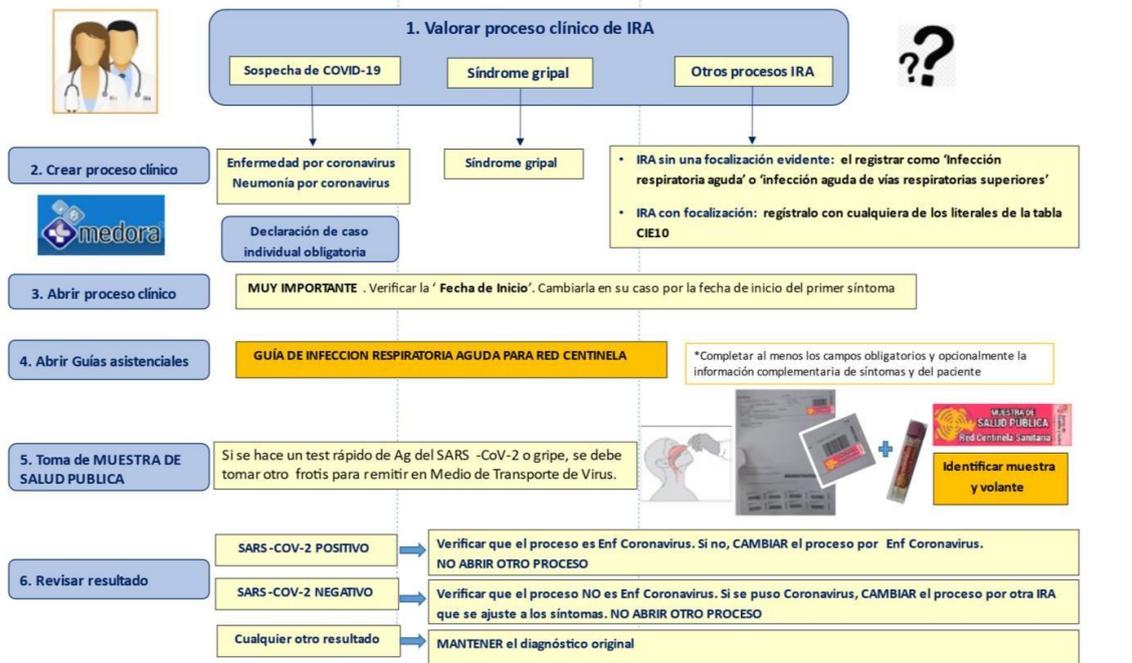
Figura 4. Origen de la muestra (hospitalario o centinela), según subtipo de Virus de la gripe A.

## 9.2. ANEXO 2: PROTOCOLOS DE ViGIRA.

### 9.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES, PROCEDIMIENTO DE REGISTRO DE LAS IRA EN MEDORA Y SOLICITUD DE ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO EN EL PROGRAMA ViGIRA.

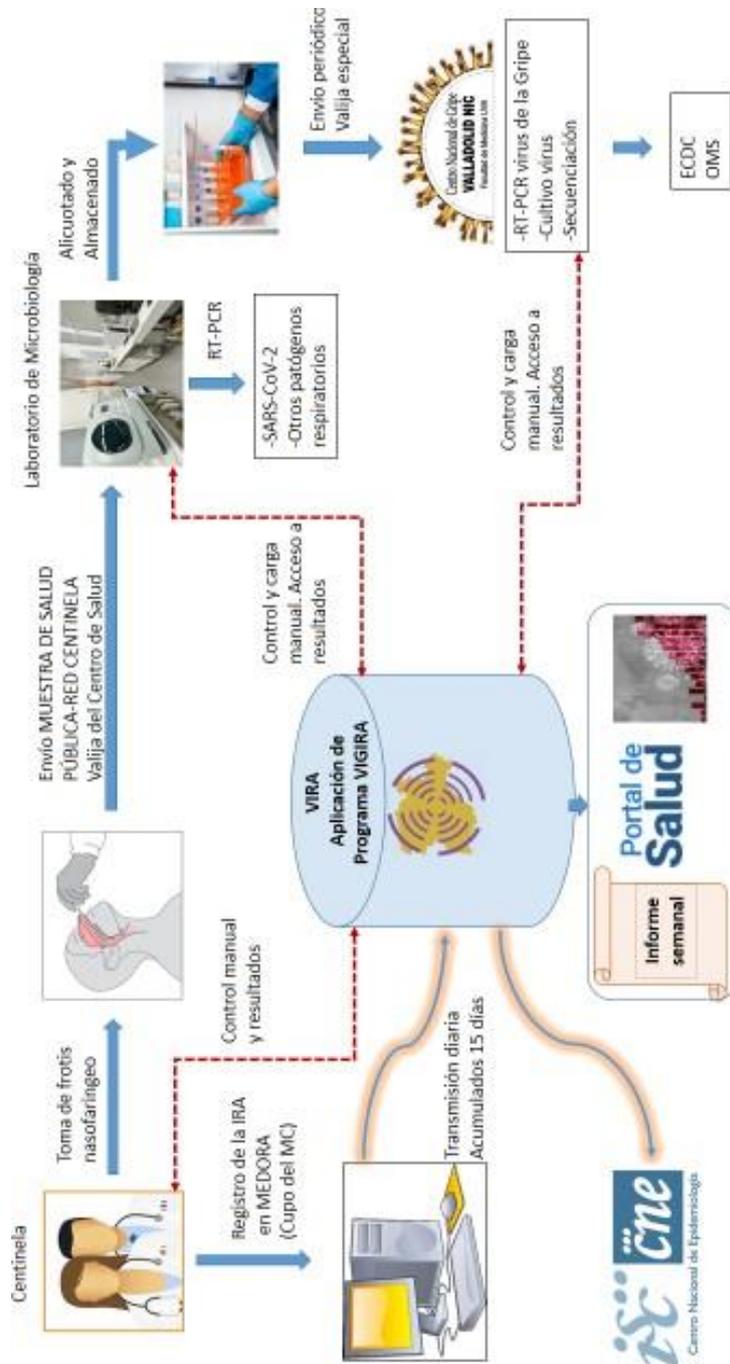
#### Red Centinela Sanitaria de Castilla y León. ViGIRA Procedimiento de registro de las IRA en MEDORA y solicitud de análisis microbiológico

PROCESOS CLÍNICOS INCLUIDOS	CIE-10-ES	Definición de IRA	Claves para el registro de un proceso clínico de
Amigdalitis aguda, no especificada	J03.90	<b>Definición de IRA</b> <input type="checkbox"/> Comienzo súbito de la enfermedad (en los 7 días previos) de al menos uno de los siguientes síntomas respiratorios: <b>tos, dolor de garganta, disnea o rinitis/coriza</b> Y <input type="checkbox"/> Que el juicio clínico sea de un proceso infeccioso  Nota 1: Puede presentarse con o sin fiebre Nota 2: Se entiende por comienzo súbito que los síntomas aparecen de manera rápida en menos de 12 horas. Nota 3: Se entiende que la primera consulta (con el centinela o no) se realizó en los 7 primeros días desde el inicio de síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ No usar un Proceso Clínico abierto para incluir nuevos episodios de IRA.</li> <li>➢ No abrir dos Procesos Clínicos para un mismo episodio.</li> <li>➢ Anotar siempre la fecha de inicio del proceso clínico.</li> <li>➢ No utilizar términos como Fiebre, Tos, Disnea, etc. para definir un proceso clínico, ya que estos casos no se cargan en el sistema de vigilancia y pueden originar inconsistencias con resultados de laboratorio positivo para un virus respiratorio del que no dispongamos del proceso clínico.</li> </ul>
Bronquiolitis aguda	J21.8		
Bronquitis aguda	J20.3 a J20.9		
Covid19	U07.1		
Faringitis aguda, no especificada	J02.9		
Gripe debida a otros tipos de virus de la gripe identificados	J10		
Gripe debida a otros tipos de virus de la gripe identificados con neumonía	J10.0		
Gripe debida a virus de la gripe identificados	J09.X3, J09.X9		
Gripe debida a virus de la gripe no identificado	J11.0Q, J11.1		
Infección aguda del tracto respiratorio inferior, no especificada	J22		
Infección aguda del tracto respiratorio superior de localización múltiple no especificada	J06.0, J06.9		
Laringitis aguda obstructiva (crup) y epiglotitis aguda obstructiva	J05		
Laringitis y traqueitis agudas	J04.0, J04.1Q, J04.2		
Nasofaringitis aguda (resfriado común)	J00		
(1) Neumonía bacteriana, no clasificada bajo otro concepto	J15.0, A48.1, J15.9		
Neumonía debida a coronavirus asociada SARS	J12.81		
(1) Neumonía por Mycoplasma pneumoniae	J15.7		
(1) Neumonía por Streptococcus pneumoniae, Neumonía por Haemophilus influenzae	J13.1, J14		
Neumonía fúngica, no clasificada bajo otro concepto	J12.0, J12.9	<b>Criterios de COVID-19</b> Comienzo súbito de la enfermedad (en los 7 días previos) de uno de los siguientes síntomas: <b>fiebre, tos o disnea</b> Se deben considerar también los siguientes síntomas: <b>anosmia, ageusia, diarrea, vómitos y cefalea,</b> siempre que a juicio clínico el paciente sea sospechoso de COVID-19.	
(1) Neumonía microorganismo no especificado	J18.0		
(1) Neumonía microorganismo no especificado	J18.9		
(2) Otros trastornos respiratorios especificados	J98.8		
(1) Se mantienen en esta tabla las neumonías bacterianas para poder describir las neumonías adquiridas en la comunidad, que en una alta proporción son secundarias a una IRA de etiología vírica. (2) Se mantiene este código porque presentan una clara tendencia estacional.			



Fuente: Programa ViGIRA. Protocolo 2023-2024.<sup>(11)</sup>

## 9.2.2. ORGANIGRAMA DE PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS MICROBIOLÓGICAS EN EL PROGRAMA ViGIRA.



Fuente: Programa ViGIRA. Protocolo 2023-2024.<sup>(11)</sup>

# ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA TEMPORADA GRIPAL 2023-2024 EN CASTILLA Y LEÓN

Autor: Araceli Sagarra Gervas

Tutores: Silvia Rojo Rello e Iván Sanz Muñoz

## 1. INTRODUCCIÓN: LA GRIPE

### Infección respiratoria aguda vírica

*Influenzavirus A/H1N1, A/H2N3, B/Victoria y B/Yamagata*  
Transmisión por gotas y aerosoles

### Patógeno en constante evolución antigénica

*Antigenic drift* → epidemias anuales  
*Antigenic shift* → pandemias

### Redes de vigilancia epidemiológica

Morbilidad en niños, ancianos y grupos de riesgo con gran impacto sanitario  
GISRS (OMS), EISN, SiVIRA, VIGIRA

## 2. OBJETIVO

Síntesis y descripción de la distribución de la gripe en Castilla y León entre las semanas epidemiológicas 38/2023-13/2024, en función de variables epidemiológicas de incidencia acumulada, edad, tipo y subtipo viral y origen de la muestra.

## 3. MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional descriptivo retrospectivo.  
2228 muestras (625 subtipadas).  
Semanas 38/2023-13/2024.  
Recogidas mediante la guía de Procedimientos del programa VIGIRA de la Red Centinela Sanitaria de CyL.



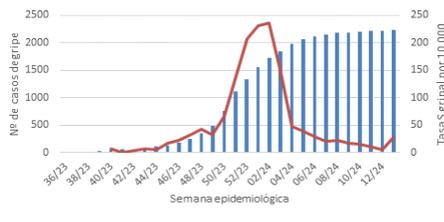
Análisis virológico por métodos moleculares (PCR/RT-PCR).

## 4. ANÁLISIS DE DATOS

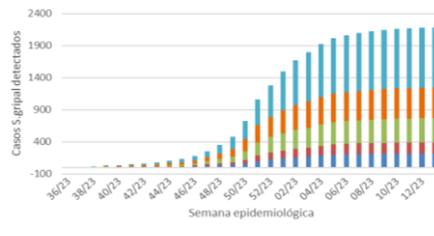
Edad	0-4	5-14	15-24	25-44	45-64	65-74	>75	N/i
Nº casos	220	173	89	287	479	246	689	45

Sexo	Mujer	Hombre	N/i
Nº casos	1117	1061	5

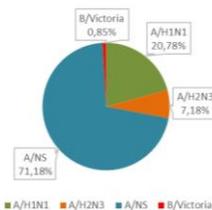
Incidencia absoluta acumulada y tasa de síndrome gripal por 100.000 habitantes



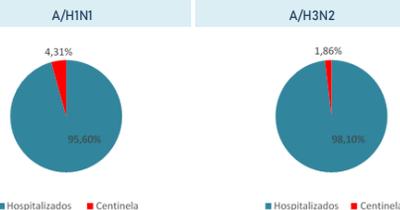
Incidencia absoluta acumulada de casos de síndrome gripal por grupo de edad



Porcentaje de tipo y subtipo viral circulantes en las muestras subtipadas



Origen de la muestra, según subtipo de virus gripe A



## 5. DISCUSIÓN

En el periodo analizado (semanas 38/2023-13/2024), la actividad gripal en Castilla y León presenta un patrón de actividad típico de las epidemias de gripe en países templados del hemisferio norte. En el periodo analizado se objetiva una única onda de actividad, con máximo en la semana 2/2024 (tasa de 236 casos/100.000 habitantes). La predominancia del virus tipo A (99,84%) es consistente con los datos a nivel estatal en la semana 17/2024, en la que SiVIRA confirmaba esta tendencia de predominio de virus A (porcentaje de virus A en las muestras analizadas: 99,49%). De total de muestras subtipadas por PCR (625), un 74,08% pertenecían a virus AH1, mientras un 25,76% pertenecían a virus subtipo AH3. La tendencia habitual a nivel global es el predominio de A/H3N2. La variación de los porcentajes relativos de los subtipos de virus de la gripe A entre temporadas es impredecible. Un gran porcentaje de los virus gripales aislados no son subtipados (71,79% de virus A en nuestro estudio). Es importante la identificación del subtipo y linaje viral para el control de virus emergentes, como el virus de la gripe aviar A/H1N5. Los virus tipo B suponían apenas un 0,16% del total. Pertenecían exclusivamente al linaje B/Victoria/2/87, si bien el linaje B/Yamagata suele ser más frecuente. Parecen existir diferencias en la severidad de la enfermedad gripal según el subtipo viral, (si bien no todos los estudios alcanzan esta conclusión). La mayoría de estudios indican que la severidad de A/H1N1 es mayor. a pesar de lo cual, en este estudio el porcentaje de muestras obtenidas de registros hospitalarios es mayor en el caso de los virus A/H3N2 (98,1% frente a 95,6%). Este patrón se dio también en la temporada anterior y puede deberse a la afectación preferente de este subtipo a la población anciana, (amplia mayoría en Castilla y León) o a discordancias con el antígeno vacunal (más comunes en A/H3N2). La interpretación de los datos en este estudio se debe de realizar teniendo en cuenta el momento de recolección de los datos empleados (semana 13/2024).

