

**Informe de Vigilancia de la Gripe en España
Temporada 2012-2013
(Desde la semana 40/2012 hasta la semana 20/2013)**

***Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III***

En la elaboración de este Informe ha participado el Grupo de Vigilancia de Gripe y el Grupo de Monitorización de la Mortalidad Diaria, del Área de Vigilancia de la Salud Pública del Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III), y el Laboratorio de gripe y virus respiratorios del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III). Este informe es el resultado del trabajo de todos los integrantes del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE): médicos centinela, epidemiólogos de las redes centinela, virólogos de los laboratorios integrados en el SVGE y laboratorios asociados, profesionales de los hospitales participantes en la vigilancia de los casos graves hospitalizados confirmados de gripe, responsables epidemiológicos y virológicos de cada red y coordinadores epidemiológicos y virológicos del SVGE (CNE y CNM, ISCIII). Cualquier pregunta relacionada con este informe debe dirigirse a: alarrauri@isciii.es, cdelgados@isciii.es o sjimenezj@isciii.es

Este informe se puede consultar en la página del Grupo de Vigilancia de la Gripe en España <http://vgripe.isciii.es/> y en la página del Instituto de Salud Carlos III www.isciii.es/cne-gripe-infsemanal

Referencia para este informe:

Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2012-2013 (Desde la semana 40/2012 hasta la semana 20/2013). Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Disponible en: http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20122013/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2012-13_18sep2013.pdf

ÍNDICE

Resumen	5
Introducción	6
Fuentes de información	6
Características del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2012-2013	6
Vigilancia epidemiológica. Redes centinela	8
Difusión geográfica de la incidencia de gripe	11
Vigilancia virológica	11
Brotos	14
Vigilancia no centinela del Virus Respiratorio Sincitial (VRS) en España	15
Vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe	16
Mortalidad relacionada con gripe	19
Defunciones en casos graves hospitalizados confirmados de gripe.	19
Excesos de mortalidad diaria por todas las causas	20
Efectividad vacunal	21
Actividad gripal en Europa y el mundo	22
Hemisferio norte	22
Hemisferio sur	23
Nuevo virus de la gripe aviar A(H7N9)	23
Composición de la vacuna antigripal recomendada por la OMS para la temporada 2013-2014 en el hemisferio norte	23
Conclusiones	24
Referencias	25
Anexo 1. CCAA e Instituciones responsables del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España.	27
Anexo 2. Evolución de la difusión geográfica de la incidencia de gripe. Temporada 2011-12. Sistemas centinela. España	28
Anexo 3. Hospitales participantes en la Vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe. Temporada 2012-2013. España.	29

Lista de Figuras

Figura 1. Tasa de incidencia semanal de gripe y número de detecciones virales.	8
Figura 2. Evolución de la incidencia semanal de gripe. Temporadas 1996-1997/2012-2013. Sistemas centinela. España	8
Figura 3. Evolución de la incidencia de la gripe por grupos de edad.	9
Figura 4. Tasas de incidencia acumulada de gripe por grupos de edad y temporada.	9
Figura 5. Incidencia semanal de gripe ajustada por edad. Redes centinela del SVGE.	10
Figura 6. Muestras centinela analizadas y porcentaje de muestras positivas	13
Figura 7. Tasa de detección para virus de la gripe por grupos de edad.	13

Figura 8. Caracterizaciones genéticas de detecciones de virus de la gripe.	14
Figura 9. Tasa de detección de virus de la gripe y VRS (%). Temporada 2012-2013. España. 16	
Figura 10. Evolución de los CGHCG según nivel de gravedad y tasa de incidencia semanal de gripe. Temporada 2012-2013. España.	16
Figura 11. Porcentaje de casos graves hospitalizados confirmados de gripe por grupos de edad. Temporada 2012-2013. España.	17
Figura 12. Detecciones virales en CGHCG por grupo de edad. Temporada 2012-2013. España.	17
Figura 13. Prevalencia de factores de riesgo por grupos de edad de los CGHCG. Temporada 2012-13. España.	18
Figura 14. Tasas de hospitalización de casos graves confirmados de gripe por grupos de edad. Temporadas 2010-2011 a 2012-2013. España.	18
Figura 15. Distribución de defunciones por grupos de edad en CGHCG. Temporadas 2009-10 a 2012-2013. España.	19
Figura 16. Letalidad en casos graves hospitalizados confirmados de gripe por grupos de edad. Temporadas 2010-11 a 2012-13. España.	20
Figura 17. Mortalidad diaria por todas las causas. España. Hasta semana 20/2013.	20

Lista de Tablas

Tabla 1. Características de las redes centinela que integran el SVGE. Temporada 2012-2013* 7	
Tabla 2. Actividad gripal en las redes centinela que integran el SVGE. Temporada 2012-2013. España.	11
Tabla 3. Detecciones centinela y no centinela de virus de la gripe. SVGE. Temporada 2012-2013. España.	12
Tabla 4. Características de los brotes de gripe por tipo de institución.	15

Resumen

La actividad gripal en España en la temporada 2012-2013 fue moderada y se asoció a una circulación predominante del virus de la gripe B, con una menor contribución de virus de la gripe A(H1N1)pdm09 mantenida durante toda la onda epidémica. Fue una temporada tardía en relación al promedio de las epidemias estacionales de gripe previas, con un pico de máxima actividad gripal a mediados de febrero de 2013. Los menores de 15 años fueron el grupo de edad más afectado, con mayores tasas de incidencia acumulada en el grupo de 5-14 años.

Se notificaron cinco brotes confirmados de gripe en cuatro CCAA, en su mayoría ubicados en residencias geriátricas y en los que se confirmó como causante el virus tipo B.

Según el análisis filogenético de los virus gripales que circularon en España durante la temporada, la mayoría de los virus A(H1N1)pdm09, A(H3) y B fueron concordantes con las cepas incluidas en la vacuna recomendada para la temporada 2012-13 en el hemisferio norte. Aunque una parte de los virus B caracterizados eran del linaje Victoria, no incluidos entre las cepas de la vacuna antigripal de la temporada.

La máxima circulación del virus respiratorio sincitial (VRS) se anticipó en siete semanas a la de virus gripales, de forma que en la semana en la que empezó a disminuir la intensidad de circulación de VRS, se inició la fase de ascenso de la onda epidémica de gripe de la temporada.

Durante las semanas 7-13/2013 se observó un exceso de mortalidad por todas las causas que superó en un 12% los umbrales de alerta, y afectó fundamentalmente a los mayores de 74 años y al grupo de 15-64 años.

Se notificaron 525 casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG), y fallecieron 54 de ellos. El mayor porcentaje de casos graves de gripe se registró en los mayores de 64 años y el grupo de 45-64 años. El 78% presentó algún factor de riesgo de complicaciones de gripe, el 43% fueron ingresados en UCI y el 29% había recibido la vacuna antigripal en la temporada.

Las defunciones en casos graves hospitalizados confirmados de gripe se concentraron fundamentalmente en los mayores de 64 años. El 92% presentó algún factor de riesgo de complicaciones y el 33% había recibido la vacuna antigripal de esta temporada. La letalidad observada en términos de defunciones entre CGHCG está en el rango de las dos temporadas previas.

Introducción

La temporada 2012-2013, recién finalizada, ha sido la tercera temporada de gripe tras la pandemia de 2009. Las predicciones al inicio de la misma eran inciertas, teniendo en cuenta lo observado en el invierno de 2012 en las regiones del hemisferio sur, en donde había circulado de forma predominante el virus de la gripe A(H3N2) en la mayoría de los países, con un aumento en la contribución de virus B en el tramo final de la onda epidémica en algunas zonas. Se observaba una variación considerable entre países, e incluso entre regiones de un mismo país, en el porcentaje de tipo/subtipos de virus gripales¹. Aunque el patrón virológico observado no sugería una predicción clara para la temporada 2012-2013 en Europa, en general el impacto de la gripe en el hemisferio sur en 2012 fue tranquilizador. Siguiendo las recomendaciones de la OMS, ante el inicio de una nueva temporada de gripe 2012-2013 en el hemisferio norte se mantuvo la vigilancia nacional e internacional de la gripe, con el objetivo caracterizar de forma oportuna la circulación de los virus gripales y su difusión e impacto entre la población².

Este informe describe la evolución de la actividad gripal en España durante la temporada 2012-2013, a partir de los datos obtenidos de los diferentes sistemas y fuentes de información que configuran el Sistema de Vigilancia de la gripe en nuestro país.

Fuentes de información

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 (CA).

Las fuentes de información son:

- Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE):
 - Vigilancia epidemiológica. Sistemas centinela.
 - Difusión geográfica de la incidencia de gripe
 - Vigilancia virológica.
- Notificación de brotes.
- Vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe.
- Mortalidad relacionada con gripe:
 - Defunciones en casos graves hospitalizados confirmados de gripe.
 - Excesos de mortalidad diaria por todas las causas.
- Vigilancia internacional.

[Información adicional sobre la vigilancia de gripe en España](#) puede consultarse en la Web del [SVGE](#)

Características del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2012-2013

El Sistema de Vigilancia de la Gripe en España está integrado en la Red de Vigilancia Europea de Gripe (European Influenza Surveillance Network –EISN-), cuya coordinación se lleva a cabo por el Centro Europeo para el Control de Enfermedades (ECDC). En la actualidad 17 Comunidades Autónomas (CCAA) (todas, excepto Galicia y Murcia) disponen de redes de vigilancia centinela de gripe, que junto con 20 laboratorios de microbiología con capacidad de detección de virus gripales y una serie de unidades administrativas e institutos de Salud Pública pertenecientes a todas las CCAA, conforman el núcleo de la vigilancia integral de la gripe en el Estado y constituyen el SVGE ([Anexo 1](#)). La coordinación del SVGE se lleva a cabo en el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y el Centro Nacional de Microbiología (CNM).

En la temporada 2012-2013 la información regional de vigilancia de la gripe se insertó semanalmente en una aplicación informática del [SVGE](#) vía Internet, tras la finalización de cada semana epidemiológica y durante el periodo de vigilancia integral de gripe (semana 40/2012 a 20/2013). En el CNE se realizó la explotación y análisis de los datos a nivel nacional y se elaboró un informe semanal de vigilancia de gripe, en colaboración con el CNM, con información detallada sobre la evolución de la actividad gripal a nivel nacional y autonómico, incluyendo además información internacional. El informe se difundió semanalmente a todos los integrantes del SVGE y autoridades sanitarias y se publicó en la parte pública de la Web del [SVGE](#) así como en la Web del [ISCIII](#). Como integrante de la EISN el SVGE colaboró con la vigilancia internacional de la enfermedad, enviando semanalmente al ECDC y a la Oficina Europea de la OMS información sobre la actividad gripal en España.

Las características de las redes centinela integradas en el SVGE durante la temporada 2012-2013 se resumen en la Tabla 1. En la temporada 2012-2013 el SVGE contó con 615 médicos de atención primaria, 216 pediatras y 20 laboratorios de apoyo que vigilaron una población de 1.026.896 habitantes. Esta población supuso una cobertura global del 2,22% respecto a la población de las 17 CCAA donde están integradas las redes centinela. La mayoría de las redes cumplen una serie de requisitos de población mínima cubierta (>1%) y representatividad con respecto a variables como la edad, el sexo y el grado de urbanización.

Tabla 1. Características de las redes centinela que integran el SVGE. Temporada 2012-2013*

Red	Año de comienzo	Nº médicos de atención primaria	Nº pediatras	Población cubierta	Cobertura población (%)
Andalucía	1994	82	35	164.397	2,01
Aragón	2000	30	12	41.899	3,25
Asturias	2003	37	18	66.381	6,41
Baleares	2000	27	7	56.111	5,06
Canarias	2001	24	11	46.792	2,21
Cantabria	2003	18	5	29.118	5,05
Castilla La Mancha	2004	52	10	76.381	3,76
Castilla y León	1996	39	5	36.018	1,47
Cataluña	2005	31	27	69.640	0,93
Comunidad Valenciana	1996	30	18	60.755	1,19
Extremadura	2003	29	3	33.060	3,06
Madrid	1991	82	31	155.901	2,42
Navarra	2003	66	13	104.912	16,83
País Vasco	1998	38	11	65.377	3,09
La Rioja	2004	20	3	25.587	7,93
Ceuta	2005	3	3	8.912	13,19
Melilla	2009	7	4	15.409	23,06
Total		615	216	1.026.896	2,22

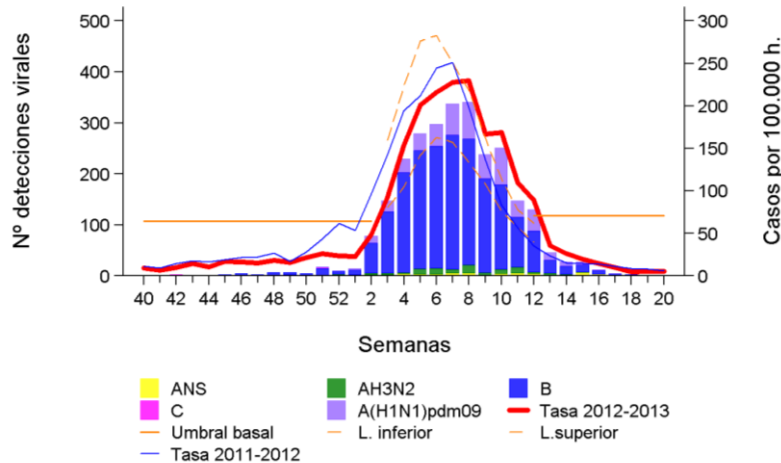
*Datos a semana 20/2013

Durante la Intertemporada 2012, entre los meses de mayo y octubre de 2012 (semanas 21-39/2012), se mantuvo un protocolo de "alerta" en las redes centinela integradas en el SVGE, así como una vigilancia virológica en el territorio vigilado, con el objetivo de vigilar y detectar cualquier posible cambio en el patrón de circulación viral en España. El CNE publicó un informe de vigilancia de gripe cada dos semanas sobre la evolución de la actividad gripal en España en este periodo estival.

Vigilancia epidemiológica. Redes centinela

El nivel de intensidad de la actividad gripal registrado en España, desde el inicio de la temporada 2012-2013 hasta la semana 20/2013 (del 13 al 19 de mayo) fue moderado y asociado a una circulación predominante de virus B, con una contribución creciente de virus de la gripe A(H1N1)pdm09 durante la onda epidémica (Figura 1).

Figura 1. Tasa de incidencia semanal de gripe y número de detecciones virales. Temporada 2012-2013. Sistemas centinela. España.

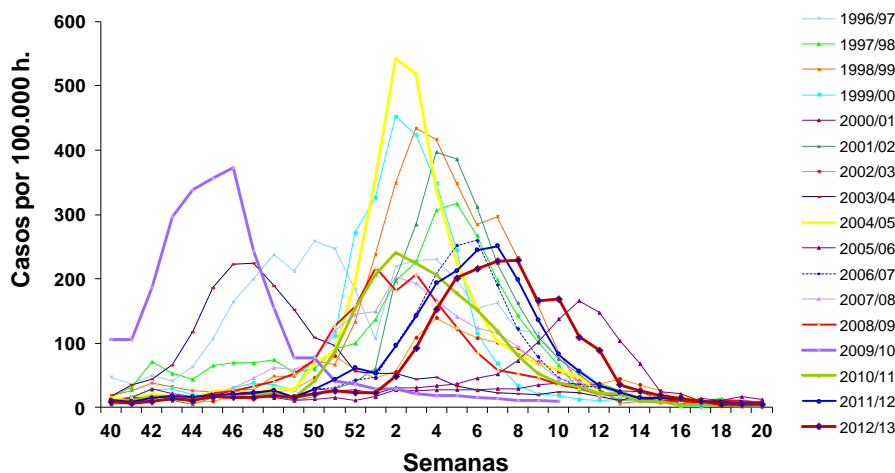


Fuente: CNE. Sistema de Vigilancia de Gripe en España

A nivel global la tasa de incidencia de gripe notificada comenzó a incrementarse en la semana 2/2013 superando el umbral basal establecido para esta temporada en la semana 3/2013. A partir de este momento se inició la fase de ascenso de la onda epidémica, alcanzándose el pico máximo de incidencia de gripe en la semana 8/2013 (del 18 al 24 de febrero) con 229,44 casos por 100.000 habitantes, una semana después que en la temporada previa³. Las tasas de incidencia de gripe tomaron de nuevo valores pre-epidémicos, por debajo del umbral basal (71,02 casos por 100.000 habitantes), a partir de la semana 13/2013.

La duración del periodo epidémico con 10 semanas se situó en el rango de temporadas previas de gripe (9; rango: 5-12)⁴. También el nivel de intensidad gripal de la temporada 2012-2013 se consideró moderado, con respecto a las anteriores temporadas estacionales de gripe. En la figura 2 se observa la evolución de la incidencia semanal de gripe y su presentación en el tiempo desde la temporada 1996-1997 hasta la 2012-2013.

Figura 2. Evolución de la incidencia semanal de gripe. Temporadas 1996-1997/2012-2013. Sistemas centinela. España

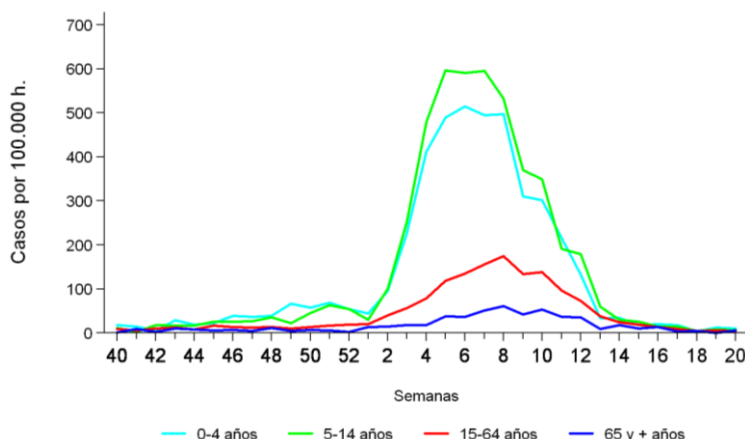


Fuente: Sistema de Vigilancia de la gripe en España

Una característica de esta temporada 2012-2013 fue su presentación tardía en el tiempo, con un pico de máxima actividad gripal en la segunda mitad de febrero, una situación que solo se ha producido desde 1996 en las temporadas 2005-2006, 2007-2008 y 2011-2012. El 70% de las ondas epidémicas de gripe en este periodo presentaron su pico entre finales de diciembre y primeros de enero de su temporada⁴.

Durante la temporada 2012-2013 los grupos de edad más afectados fueron los menores de 15 años (Figura 3), con una tasa máxima de incidencia semanal de gripe de 514,49 y 596,08 casos por 100.000 habitantes para los grupos de 0-4 años y 5-14 años, respectivamente.

Figura 3. Evolución de la incidencia de la gripe por grupos de edad. Temporada 2012-2013. Sistemas centinela. España.

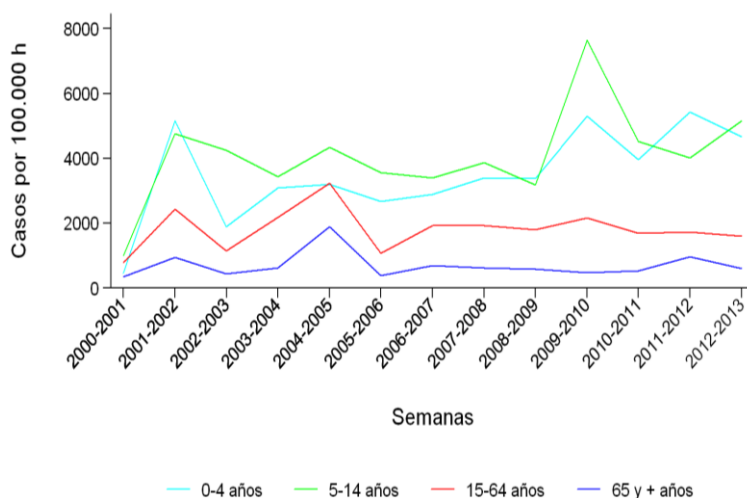


Fuente: CNE. Sistema de Vigilancia de Gripe en España

El pico de la onda epidémica se alcanzó primero en los niños de 5-14 años, en la semana 5/2013, mientras que la actividad gripal continuó aumentando hasta la semana 6/2013 en el grupo de 0-4 años, y hasta la semana 8/2013 en el de 15-64 años y en los mayores de 64 años. En general, la onda epidémica se ha caracterizado por un mantenimiento de las máximas tasas de incidencia semanal de gripe durante 3-4 semanas en todos los grupos de edad. Esto concuerda con una circulación viral durante un periodo prolongado (ver [Vigilancia virológica](#)).

La tasa global de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad en la temporada 2012-2013 fue de 2.072 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 2.041,77 - 2.102,24). En la figura 4 se muestran las tasas de incidencia acumulada de gripe por grupos de edad y temporada.

Figura 4. Tasas de incidencia acumulada de gripe por grupos de edad y temporada. Temporadas 2000-2001/2012-2013. Sistemas centinela. España.

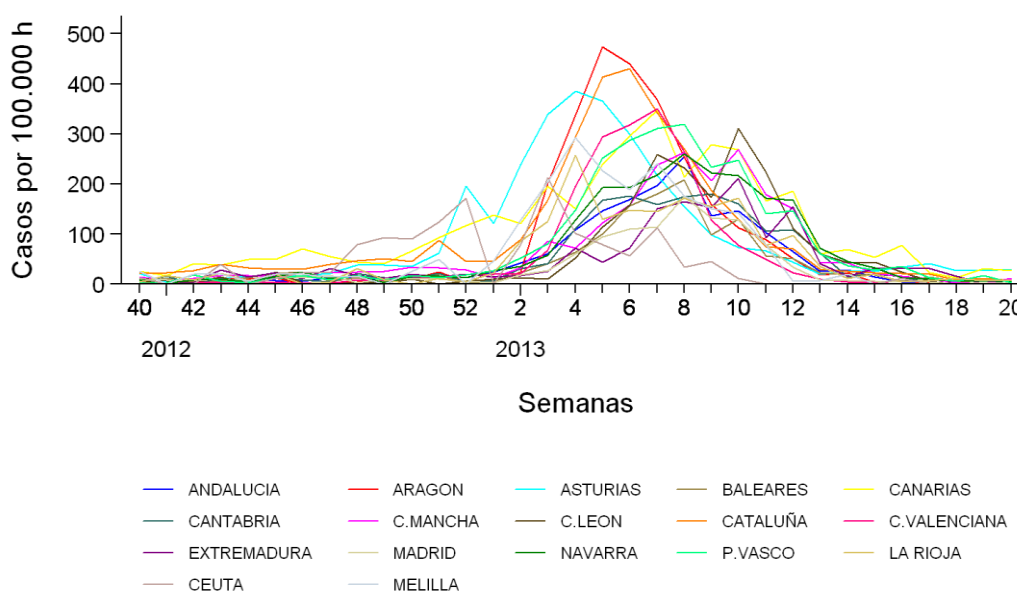


Fuente: Sistema de Vigilancia de Gripe en España

Las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe se observaron en el grupo de 5-14 años (5.154,33 casos/100.000 habitantes) seguido de los menores de cinco años (4.673,74 casos/100.000 habitantes), como se venía observando en la mayoría de las últimas temporadas gripales y a diferencia de la temporada previa 2011-2012 con las máximas tasas de incidencia en el grupo de 0-4 años⁴. En los grupos de 15-64 años y mayores de 64 años, las tasas de incidencia acumulada de gripe fueron 1.594,20 y 592,72 casos/100.000 habitantes, respectivamente.

En la figura 5 se muestra la variación regional de las tasas semanales de incidencia de gripe para cada red centinela ajustada por edad.

Figura 5. Incidencia semanal de gripe ajustada por edad. Redes centinela del SVGE. Temporada 2012-2013. España



Fuente: Sistema de Vigilancia de Gripe en España

Las características epidemiológicas y virológicas de la onda epidémica de gripe en la temporada 2012-2013, en las distintas redes centinela integradas en el SVGE, se muestran en la Tabla 2.

La red de Ceuta fue la primera en notificar una tasa de incidencia de gripe por encima del umbral basal (semana 49/2012), seguida de la red de Asturias (semana 52/2012). En la semana 4/2013 la mayoría de las redes del SVGE habían iniciado claramente la fase de ascenso de su onda epidémica. La onda epidémica alcanzó el pico máximo de actividad entre las semanas 03/2013 (Ceuta) y 10/2013 (Castilla La Mancha, Castilla y León y Extremadura). Entre las semanas 12/2013 y 14/2013 todas las redes centinela ya valores pre-epidémicos de incidencia de gripe.

En el pico de la onda epidémica una de las redes señaló un nivel de intensidad gripal muy alto, diez redes un nivel alto y seis redes un nivel medio. En cuanto a la difusión de la enfermedad, en la semana de máxima actividad gripal se registró un nivel de difusión epidémico en toda la península y en el territorio insular, y local en Ceuta.

En la temporada 2012-2013, el virus de la gripe tipo B fue el virus predominante en 12 redes centinela, y en Galicia y Murcia, mientras que en Canarias, Extremadura, Madrid, Ceuta y Melilla se observó una circulación dominante mixta de virus B/A(H1N1)pdm09. A nivel nacional se señaló un nivel de intensidad de la actividad gripal medio y una difusión epidémica de la enfermedad en el acmé de la onda epidémica.

Tabla 2. Actividad gripal en las redes centinela que integran el SVGE. Temporada 2012-2013. España

Redes centinela	Semana del pico de la onda epidémica	Incidencia máxima de onda epidémica (Tasa semanal/100.000 h.)	Grupos de edad más afectados en la temporada	Máximo nivel de intensidad de actividad gripal en el pico de la onda epidémica ¹	Máximo nivel de difusión de actividad gripal en el pico de la onda epidémica ¹	Semana(s) de mayor tasa de detección viral en el periodo epidémico	Tipo/subtipo virus de la gripe dominante en la temporada
Andalucía	8/2013	254,56	< 15 años	Medio	Epidémico	9/2013	B
Aragón	5/2013	252,99	< 15 años	Alto	Epidémico	7/2013	B
Asturias	4/2013	385,9	< 15 años	Alto	Epidémico	5/2013	B
Baleares	8/2013	207,99	< 15 años	Muy Alto	Epidémico	7/2013	B
Canarias	7/2013	348,04	< 15 años	Alto	Epidémico	5-7/2013	B/A(H1N1)pdm09
Cantabria	9/2013	180,02	< 15 años	Medio	Epidémico	6/2013	B
Castilla La Mancha	10/2013	269,3	< 15 años	Alto	Epidémico	9/2013	B
Castilla y León	10/2013	311,19	< 15 años	Medio	Epidémico	12/2013	B
Cataluña	6/2013	430,7	< 15 años	Alto	Epidémico	6/2013	B
Comunidad Valenciana	7/2013	350,33	< 15 años	Alto	Epidémico	8/2013	B
Extremadura	10/2013	211,37	< 15 años	Medio	Epidémico	8/2013	B/A(H1N1)pdm09
Madrid	8/2013	174,62	< 15 años	Alto	Epidémico	7 /2013	B/A(H1N1)pdm09
Navarra	8/2013	260,22	< 15 años	Medio	Epidémico	12/2013	B
País Vasco	8/2013	318,89	< 15 años	Alto	Epidémico	9 /2013	B
La Rioja	4/2013	257,17	< 15 años	Medio	Epidémico	9/2013	B
Ceuta	3/2013	213,2	< 15 años	Alto	Local	2 /2013	B/A(H1N1)pdm09
Melilla	4/2013	292,06	< 15 años	Alto	Epidémico	2-3/2013	B/A(H1N1)pdm09
Global nacional	8/2013	229,44	< 15 años	Medio	Epidémico	7 /2013	B

¹Indicadores de actividad gripal. EISN. ECDC.Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/surveillance/Pages/indicators_influenza_activity.aspx

Difusión geográfica de la incidencia de gripe

Durante la temporada 2012-2013 se realizó semanalmente el análisis espacio-temporal de la difusión de la incidencia de gripe, a partir de la información obtenida de los médicos centinela pertenecientes a las 17 redes centinela del SVGE, mediante un modelo mixto de regresión de Poisson Bayesiano desarrollado por el Centro Superior de Investigación en Salud Pública de la Generalitat Valenciana⁵. Esto permitió la estimación semanal de las tasas de incidencia de gripe en el territorio completo de cada red centinela, independientemente de existir o no médico centinela notificador. Los mapas de las tasas de incidencia de gripe semanales, a nivel nacional y por CA, se insertaron cada semana en la página Web del [SVGE](#).

La evolución de la difusión geográfica de la gripe en España durante la temporada 2012-2013 se muestra en el [Anexo 2](#). Durante esta temporada se observó un cierto patrón geográfico noreste- suroeste peninsular en la difusión de la incidencia de gripe. Las mayores tasas de gripe, entre 200-400 casos/1000.000 habitantes, se alcanzaron a partir de la semana 4/2013 en el norte peninsular (Asturias y Cataluña), desplazándose posteriormente hacia zonas del este peninsular (semana 5/2013) e intensificándose la actividad gripal posteriormente en el centro, sur y oeste peninsular así como en los territorios insulares (semanas 6-7/2013). A partir de la semana 9/2013 se comenzó a observar una disminución de la incidencia de gripe, que se generalizó al resto del territorio conforme avanzó la temporada (semanas 13-14/2013).

Vigilancia virológica

La temporada 2012-2013 estuvo precedida por una vigilancia virológica durante el periodo de intertemporada 2012. En este periodo hubo una circulación esporádica de virus gripales, notificándose un total de 40 detecciones de virus de la gripe, de los que el 95% fueron virus de la gripe B y el 5% virus de la gripe A [1 A no subtipado y 1 A(H3)]⁶.

Las primeras detecciones centinela de gripe se identificaron en la red de Cataluña, en la semana 42/2012, seguida de las redes de Navarra (43/2012) y Castilla y León (semana 45/2012).

Desde el inicio de la temporada 2012-2013 se observó una circulación mayoritaria del virus B, siendo el virus dominante a lo largo de la onda epidémica estacional (Figura 1). El virus de la gripe A(H1N1)pdm09 circuló de forma esporádica desde la semana 51/2012 y se intensifica en la semana 2/2013 y se mantuvo circulando de forma moderada durante el desarrollo de la onda epidémica de la temporada.

En la temporada 2012-2013 se notificaron al SVGE un total de 4.511 detecciones de virus de la gripe de las que el 59% procedían de fuentes centinela y el 41% de fuentes no centinela. De las 2.662 detecciones centinela, 2.017 (75,7%) fueron virus de la gripe B, 643 (24,2%) virus tipo A y 2 (0,1%) virus tipo C. De los 616 (95,8%) virus de la gripe A subtipados, 518 (84%) fueron virus A(H1N1)pdm09 y 98 (16%) virus A(H3), siendo el porcentaje de virus subtipados semejante al registrado en las últimas dos temporadas (96,1% y 94,8%, respectivamente)^{5,7},

Del total de detecciones virales el 74,7% fueron virus de la gripe B, 25,2% virus de la gripe A (85% A(H1N1)pdm09 y 15% A(H3), entre los subtipados) y 0,1% virus de la gripe C. Se subtiparon el 79% del total de los virus notificados (96% y 58% en muestras centinela y no centinela, respectivamente).

En la Tabla 3 se muestra el número total de detecciones centinela y no centinela de virus de la gripe notificadas por los laboratorios del SVGE.

Tabla 3. Detecciones centinela y no centinela de virus de la gripe. SVGE. Temporada 2012-2013. España.

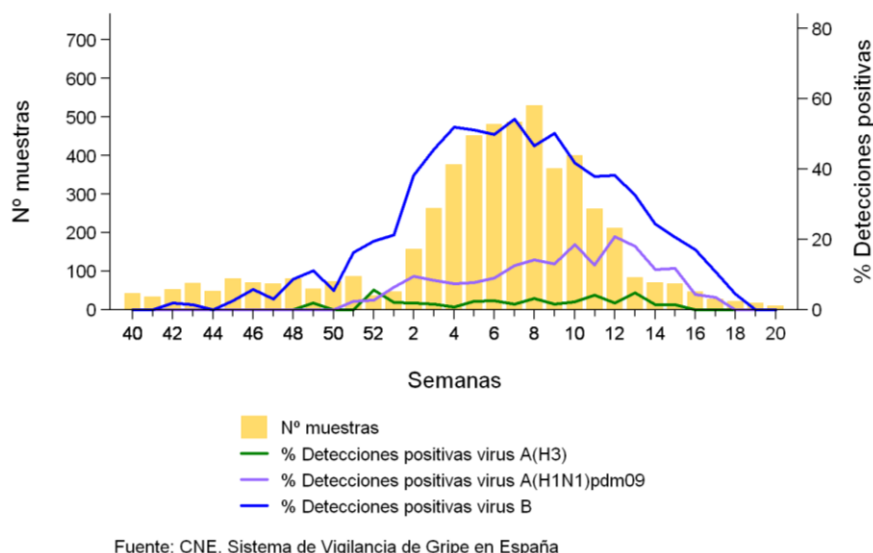
Comunidad Autónoma	Detecciones centinela					Detecciones no centinela					Total
	ANS	A(H)3	B	C	A(H1N1)pdm09	ANS	A(H)3	B	C	A(H1N1)pdm09	
Andalucía	0	12	375	0	96	0	0	0	0	0	483
Aragón	0	2	83	0	10	4	3	71	0	9	182
Asturias	3	2	124	0	14	14	2	129	0	15	303
Baleares	0	4	41	0	8	0	5	127	0	40	225
Canarias	8	0	25	0	9	0	0	0	0	0	42
Cantabria	0	1	23	0	3	0	0	0	0	0	27
Castilla-La Mancha	1	0	33	0	8	0	0	2	0	0	44
Castilla y León	0	2	56	0	17	9	5	54	0	19	162
Cataluña	2	13	319	2	49	155	16	648	1	51	1256
C. Valenciana	3	2	116	0	31	0	0	0	0	0	152
Extremadura	0	1	20	0	16	0	0	0	0	0	37
Lab. Vigo-Ourense	0	0	0	0	0	23	0	50	0	11	84
Madrid	4	14	196	0	108	0	5	11	0	6	344
Lab. Murcia	0	0	0	0	0	0	1	128	0	60	189
Navarra	0	15	234	0	71	0	2	7	0	2	331
País Vasco	5	22	283	0	51	3	1	109	0	26	500
La Rioja	0	5	60	0	8	1	0	18	0	3	95
Ceuta	0	0	12	0	8	0	0	2	0	1	23
Melilla	1	3	17	0	11	0	0	0	0	0	32
Total	27	98	2017	2	518	209	40	1356	1	243	4511

Durante la temporada 2012-2013 el porcentaje de muestras positivas a virus gripales experimentó un aumento continuado desde la semana 51/2012 (20%) hasta la semana 7/2013 en la que se alcanzó la máxima tasa de detección viral (69%). A partir de este momento se observó un descenso continuado en el porcentaje de muestras positivas. Una característica de esta temporada fue el mantenimiento de un porcentaje de muestras positivas superior al 50%

desde la semana 2/2013 a la 12/2013 (7 de enero al 24 de marzo), lo que indica que se experimentó un nivel alto de transmisión de virus gripales (once semanas) durante un periodo más prolongado de lo habitual. Es decir, si bien la duración de la onda epidémica ha sido similar a temporadas previas, la circulación viral durante todo el periodo epidémico fue intensa durante dos meses y medio.

Se identificó la máxima tasa de detección viral para el virus de la gripe B, mientras que el porcentaje de detecciones virales positivas fue mucho menor para los virus A(H1N1)pdm09 y A(H3) (Figura 6).

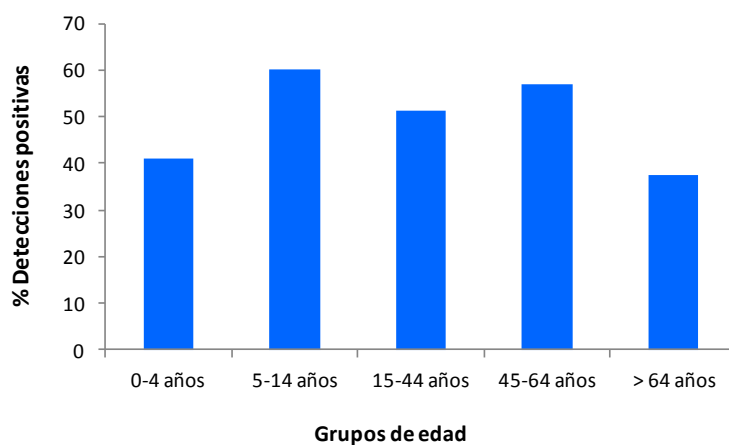
Figura 6. Muestras centinela analizadas y porcentaje de muestras positivas por tipo/subtipo de virus de la gripe. Temporada 2012-2013. España.



El porcentaje de de detecciones positivas para virus A(H1N1)pdm09 aumentó desde la semana 6/2013 hasta la semana 12/2013, mientras que en este periodo el porcentaje de muestras positivas a virus de la gripe B descendió de forma que se fueron estrechando progresivamente las diferencias entre las tasas de detección viral de ambos virus.

En la temporada 2012-2013 con predominio de virus de la gripe B las mayores tasas de detección viral se observaron en el grupo de 5-14 años (60%) seguida del grupo de 45-64 años (57%) (Figura 7).

Figura 7. Tasa de detección para virus de la gripe por grupos de edad. Temporadas 2010-2011/2012-2013. España.

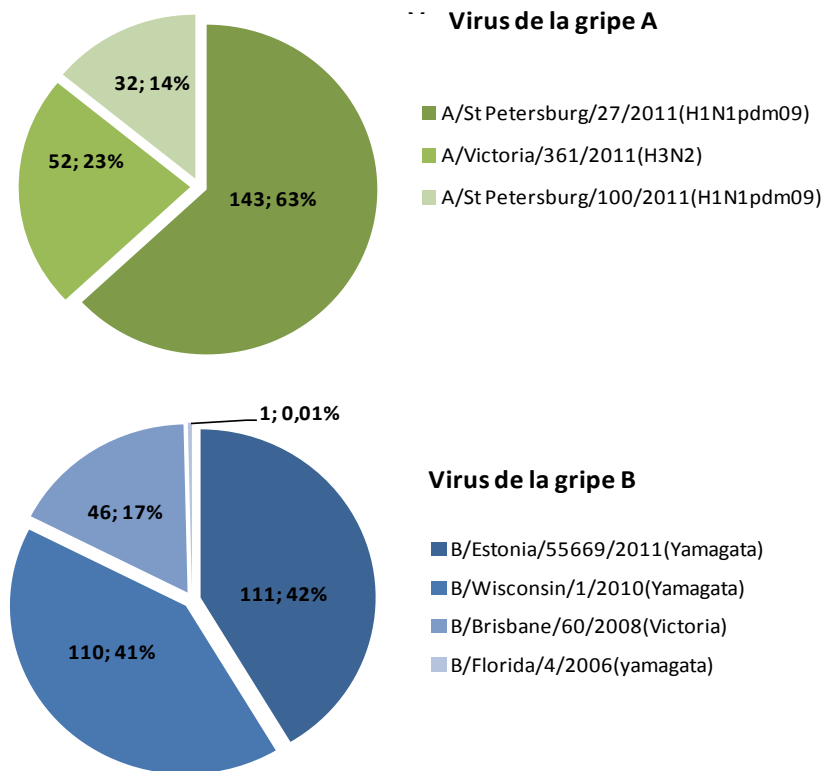


Durante la temporada 2012-2013, el Centro de Gripe de la OMS del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III), caracterizó genéticamente 495 virus de la gripe. El análisis filogenético mostró que de los 268 virus de la gripe B caracterizados, 222 pertenecían al linaje Yamagata (111 semejantes a B/Estonia/55669/2011, 110 semejantes a B/Wisconsin/1/2010 y 1 semejante a B/Florida/4/2006) y 46 al linaje Victoria (semejantes a B/Brisbane/60/2008). Además se han caracterizado un total de 227 virus de la gripe A, 175 de ellos son virus H1N1pdm09 (143 semejantes a A/StPetersburg/27/2011 y 32 semejantes a A/StPetersburg/100/2011) y 52 virus A(H3N2), todos ellos semejantes a A/Victoria/361/2011. Los virus de la gripe B del linaje Victoria no estarían cubiertos con la vacuna de esta temporada, que se ha elaborado con un virus del linaje Yamagata⁸ (Figura 8).

Asimismo se han caracterizado antigénicamente 63 virus de la gripe B, 25 de ellos son antigénicamente semejantes a la cepa vacunal B/Wisconsin/1/2010 y 26 son semejantes a B/Estonia/55669/2011 (ambos grupos pertenecientes al linaje Yamagata) y 12 son antigénicamente semejantes a la cepa B/Brisbane/60/2008, perteneciente al linaje Victoria.

El análisis de la secuencia del gen de la neuraminidasa de los 84 virus caracterizados (42 A(H1N1)pdm09, 7 A(H3N2) y 35 B) ha permitido la detección de dos virus A(H1N1)pdm09 con la mutación Y155H que se ha asociado previamente con resistencia a oseltamivir y zanamivir en virus A(H1N1) estacionales. No se han detectado ninguna de las mutaciones asociadas a resistencia en ninguno de los 82 virus restantes. Los dos pacientes en los que se detectó la mutación Y155H requirieron ingreso en la UCI donde recibieron tratamiento con oseltamivir.

Figura 8. Caracterizaciones genéticas de detecciones de virus de la gripe. Temporada 2012-13. España.



Fuente: Sistema de Vigilancia de la Gripe en España

Brotos

Desde el inicio de la temporada 2012-2013 se han registrado cinco brotes de gripe en cuatro CCAA (Aragón, Baleares, Canarias y País Vasco). Tres de ellos tuvieron lugar en centros geriátrico, uno en un centro escolar y uno en un centro sanitario, entre las semanas 3/2013 y

13/2013, la mayoría durante el transcurso de la onda epidémica de gripe estacional (semanas 3/2013-12/2013). En cuatro ellos se identificó como agente causal el virus de la gripe B, además de un virus A(H3N2) en uno de ellos, y en el otro brote se identificó el virus A(H1N1)pdm09 (Tabla 4).

Tabla 4. Características de los brotes de gripe por tipo de institución. Temporada 2012-2013. España

Temporada 2011-12	Geriátrico (nº brotes = 3)	Colegio/Guardería (nº brotes = 1)	Institución sanitaria (nº de brotes= 1)
Población a riesgo	618	26	
Edad (mediana; rango)	84 (83-85)	5	
Nº de casos de gripe	103	22	14
Tipo/subtipo de virus identificado	B y A(H3N2)	B	A(H1N1)pdm09
Cobertura vacuna gripe temporada 2011-12	90% (47% -100%)	5%	
Tasa de ataque de gripe total (rango)	17% (13,9 - 19,8%)	85% (66,5% - 93,9%)	
Vacunados	18% (86/473)	100% (1/1)	
No vacunados	3% (4/145)	84% (21/25)	
Hospitalizaciones relacionadas con gripe	15	0	11
Defunciones relacionadas con gripe	6	0	

El 94% de los casos residían en instituciones geriátricas. La cobertura de vacunación antigripal varió según el tipo de institución, desde un 90% (47% - 100%) en residencias geriátricas a un 5% en centros escolares. De los 103 casos notificados asociados a brotes en instituciones geriátricas, 15 casos fueron hospitalizados y seis fallecieron. La tasa global de ataque fue del 19% (125/644), encontrando las mayores tasas en el brote que tuvo lugar en el centro escolar (85%; rango: 66,5% - 93,9%). La distribución de las tasas de ataque entre vacunados y no vacunados fue muy heterogénea entre los distintos brotes, en lo que probablemente influyan las limitaciones en la información disponible de los mismos.

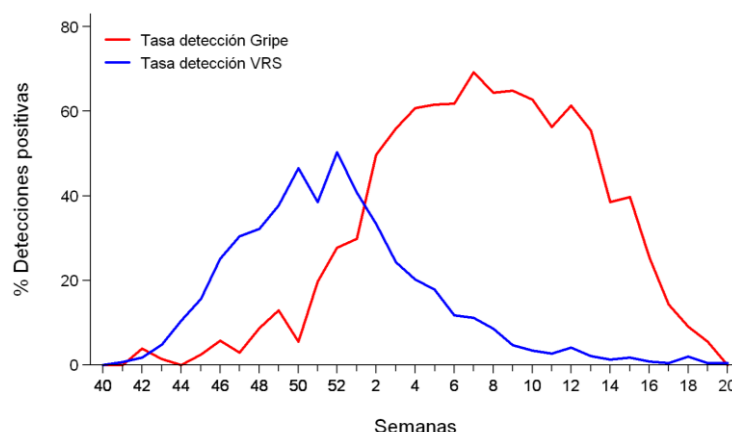
Vigilancia no centinela del Virus Respiratorio Sincitial (VRS) en España

La temporada 2012-2013 ha sido la séptima temporada en la que se ha obtenido información no centinela sobre la circulación del VRS, con el objetivo de complementar la vigilancia de la gripe a través del SVGE. La información no centinela de VRS permite describir su patrón temporal de circulación en relación con la circulación de virus gripales. Habitualmente, la circulación del VRS suele ser anterior a la de los virus gripales por lo que podría utilizarse como un indicador temprano del inicio de las epidemias estacionales de gripe⁹.

Desde el inicio de la temporada 2012-2013 se notificaron 1.742 detecciones de VRS procedentes de 13 laboratorios integrados en el SVGE pertenecientes a 12 CCAA: Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Galicia, Madrid, Navarra, La Rioja y Ceuta.

En la temporada 2012-2013 se observó un aumento en la tasa de detección de VRS desde la semana 44/2012 hasta la semana 52/2012 en la que se alcanzó una tasa máxima de detección viral del 37% (Figura 9). Desde entonces la circulación del VRS disminuyó, coincidiendo con un aumento en la intensidad de circulación de los virus gripales, alcanzándose el máximo porcentaje de muestras positivas a virus gripales en la semana 7/2013, siete semanas después de que se registrara la máxima intensidad de circulación de VRS. Por lo tanto, también en esta temporada 2012-2013, la circulación de VRS se anticipó a la de virus gripales.

Figura 9. Tasa de detección de virus de la gripe y VRS (%). Temporada 2012-2013. España.



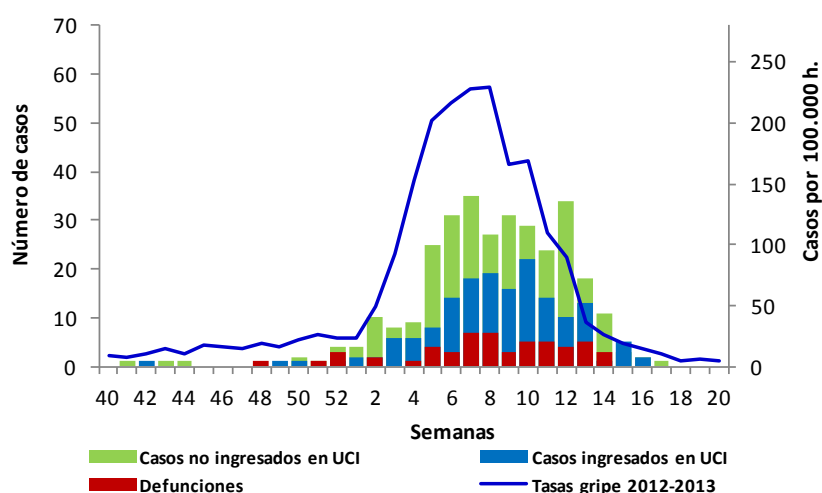
Fuentes: Redes centinela del SVGE. Información de VRS de los laboratorios de Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Castilla La Mancha, Castilla León, Cataluña, Galicia, Murcia, Navarra, La Rioja y Ceuta.

Vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe

Durante la temporada 2012-2013 participaron en la vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG)¹⁰ 110 hospitales, de 1 a 25 hospitales por cada CCAA ([Anexo 3](#)), con una población vigilada global de 26.204.863 habitantes (57% de la población española). La información obtenida se insertó semanalmente en la aplicación informática del [SVGE](#) vía Internet.

Desde el inicio de la temporada 2012-2013 hasta la semana 20/2013 (del 13 al 19 de mayo) se notificaron 525 CGHCG en 16 CCAA (Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Galicia, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, La Rioja y Ceuta). Del total de casos, 162 casos (30,9%) fueron admitidos en UCI y no fallecieron y 54 casos (10,3%) fallecieron. La distribución temporal de los CGHCG siguió un patrón similar al de la onda estacional de gripe en la comunidad durante la temporada 2012-2013¹¹ (Figura 10).

Figura 10. Evolución de los CGHCG según nivel de gravedad y tasa de incidencia semanal de gripe. Temporada 2012-2013. España.

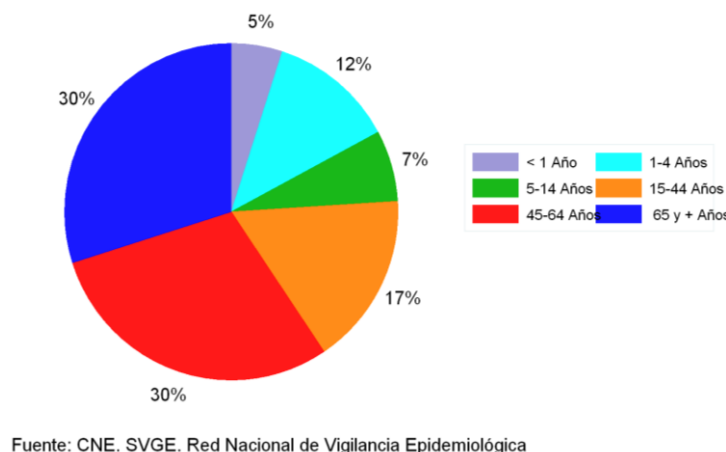


Fuente: CNE.SVGE. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

En la semana 41/2012 se notificó el primer caso grave hospitalizado confirmado de virus de la gripe, registrándose más del 81% de los casos durante la onda epidémica estacional de gripe 2012-2013, entre las semanas 3/2013 y 12/2013. El último caso grave hospitalizado confirmado de gripe se notificó en la semana 17/2013.

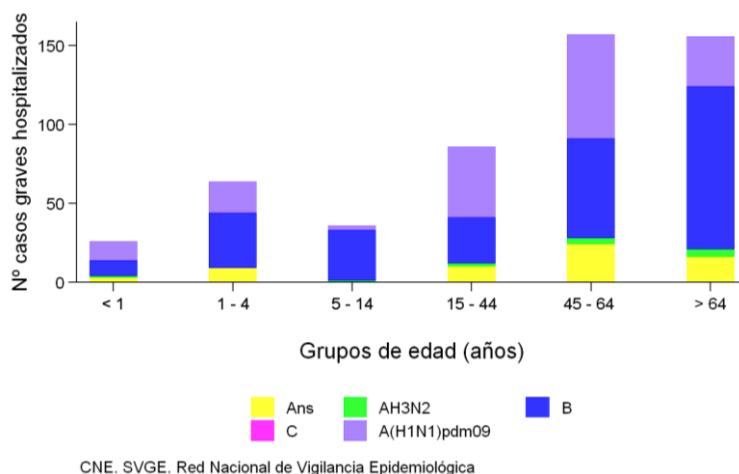
De los 525 pacientes hospitalizados, 61% fueron hombres y 39% mujeres, con una mediana de edad de 52 años [rango intercuartílico (RIC): 23-68], algo menor que la estimada para la temporada 2011-2012 (56 años; RIC: 3-76) y mayor que la estimada en la temporada 2010-2011 (47 años; RIC: 29-60). La distribución por grupos de edad se observa en la figura 11. La mayor proporción de casos graves hospitalizados de gripe se observó en los mayores de 64 años (30%) y el grupo de 45-64 años (29,5%).

Figura 11. Porcentaje de casos graves hospitalizados confirmados de gripe por grupos de edad. Temporada 2012-2013. España.



En el 52% de los pacientes se identificó el virus de la gripe B y en el 48% el virus de la gripe A (93% de virus A(H1N1) pdm09 y 7% de virus A(H3), entre los subtipados), una distribución diferente a los virus que circularon en la comunidad en esa misma temporada [74,7% fueron virus de la gripe B y 25,2% virus de la gripe A (85% A(H1N1)pdm09 y 15% A(H3), entre los subtipados)]. En la figura 12 se observan las detecciones virales en CGHCG por grupo de edad. Mientras que las detecciones por virus tipo B se distribuyen en mayor proporción en los mayores de 64 años y en los menores de 15 años, las detecciones por virus A(H1N1)pdm09 se concentra en el grupo de 45-64 años y en los adultos jóvenes de 15-44 años.

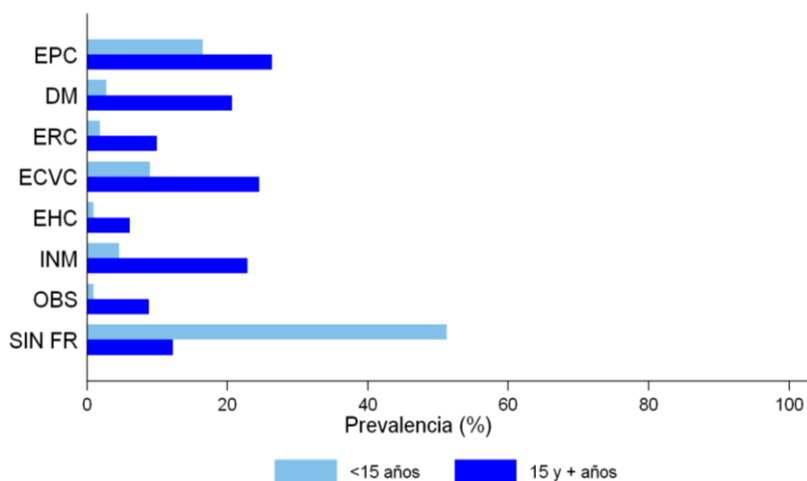
Figura 12. Detecciones virales en CGHCG por grupo de edad. Temporada 2012-2013. España



En cuanto a la presencia de factores de riesgo de complicaciones de gripe, 273 casos (79%) presentaron algún factor de riesgo. Entre los factores de riesgo más frecuentes destacaron la enfermedad pulmonar crónica (25%), la enfermedad cardiovascular crónica (23%) y la diabetes (19%). Por otra parte, la prevalencia de embarazo en las 38 mujeres en edad fértil (15-49 años) fue del 29%, encontrándose siete de ellas en el tercer trimestre de gestación, tres en el

segundo y una en el primero. La prevalencia de factores de riesgo de complicaciones de gripe entre los CGHCG difiere según el grupo de edad al que pertenezcan. El 88% (IC 95%: 83-91) de los pacientes mayores de 14 años presentan algún factor de riesgo frente al 49% (IC 95%: 38-60) de los menores de 15 años (Figura 13).

Figura 13. Prevalencia de factores de riesgo por grupos de edad de los CGHCG. Temporada 2012-13. España.



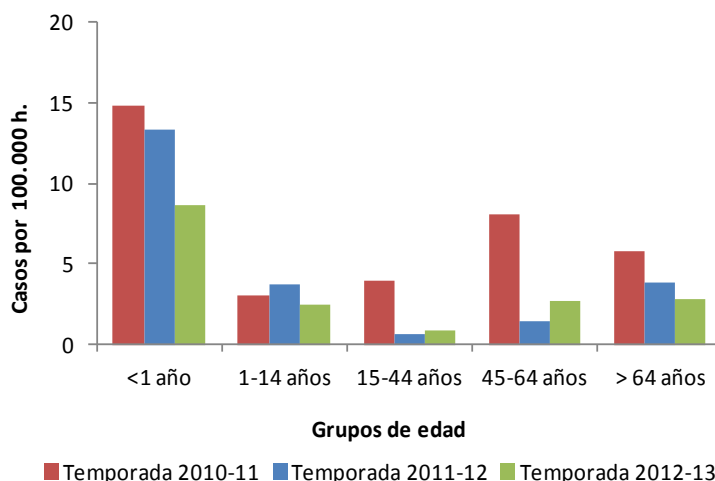
Fuente: CNE. SVGE. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Como complicaciones más frecuentes, 392 (75%) de los casos presentaron neumonía y 88 (24%) co-infección. Del total de casos hospitalizados, 203 (43%) ingresaron en UCI. Las características de riesgo y complicaciones descritas esta temporada fueron similares a las de la temporada previa 2011-2012³.

Entre los casos que pertenecían a los grupos elegibles para vacunación y se disponía de información, 64 casos (29%; IC 95%: 24-36) habían recibido la vacuna antigripal de esta temporada, un porcentaje menor al registrado en la temporada 2011-2012 (47%; IC 95%: 41-52)³.

La tasa global de hospitalización de los CGHCG durante la temporada 2012-13 fue de 2,62 casos por 100.000 habitantes, algo menor que la estimada para la temporada 2011-2012 (3,01 casos por 100.000 habitantes)³. Los grupos de edad a los que se atribuyeron las mayores tasas de hospitalización fueron los menores de 1 año (8,60 casos por 100.000 habitantes) y el grupo de 45-64 y mayores de 64 años (2,74 y 2,86 casos por 100.000 habitantes, respectivamente) (Figura 14).

Figura 14. Tasas de hospitalización de casos graves confirmados de gripe por grupos de edad. Temporadas 2010-2011 a 2012-2013. España.



Esta distribución de las hospitalizaciones debidas a gripe por edad está en consonancia con la estimada en epidemias de gripe estacional previas, en las que las mayores tasas de hospitalización atribuible a gripe por grupos de edad se concentran en los menores de cuatro años y en las edades más avanzadas¹³.

Mortalidad relacionada con gripe

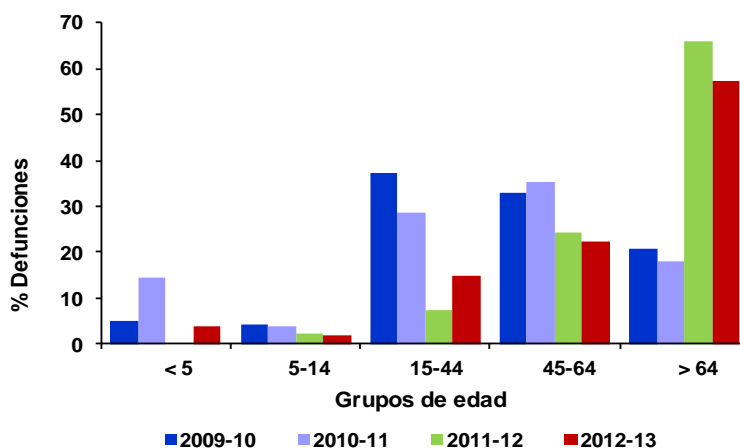
Defunciones en casos graves hospitalizados confirmados de gripe.

Desde la semana 40/2012 hasta el final de temporada (semana 20/2013) se registraron 54 defunciones entre los casos graves hospitalizados confirmados de gripe en trece CCAA. El 57% eran hombres y el 43% mujeres, registrándose el mayor número de casos en los mayores de 64 años (57%), seguido del grupo de 45-64 años (22%). En el 50% de los casos se confirmó la infección por virus de la gripe B y en el otro 50% virus tipo A (89% de A(H1N1)pdm09 y 11% de A(H3), entre los subtipados).

De los casos en los que se disponía de información, sólo el 8% fueron pacientes sin factores de riesgo de complicaciones de gripe, un porcentaje semejante al 6% de la temporada 2011-2012³. En la temporada 2012-2013, el 33% de los CGHCG que fallecieron habían recibido la vacuna antigripal de esta temporada.

Desde la temporada pandémica 2009-2010 se ha observado un desplazamiento progresivo de las defunciones hacia los grupos de mayor edad (Figura 15). En la pasada temporada 2011-2012, con circulación mayoritaria del virus de la gripe A(H3), y en esta temporada 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 mortalidad en adultos jóvenes, de 15-44 años, notablemente menor que en las temporadas 2009-2010 y 2010-2011 en las que predominó el virus A(H1N1)pdm09.

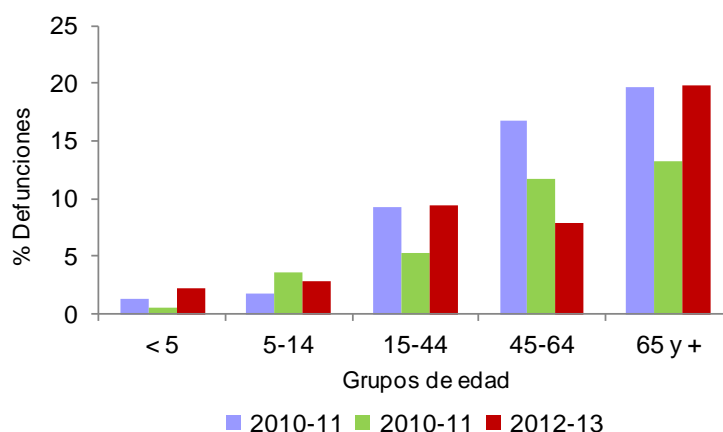
Figura 15. Distribución de defunciones por grupos de edad en CGHCG. Temporadas 2009-10 a 2012-2013. España.



Fuente: CNE. SVGE. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

La letalidad observada en la temporada 2012-2013, en términos de defunciones entre CGHCG fue del 10,4% (IC 95%: 8,1-13,4), semejante a la de las dos últimas temporadas: 12,3% (IC 95%: 10,8-14,0) y 8,2% (IC 95%: 5,9-10,3), respectivamente^{3,7}. La letalidad aumenta con la edad siguiendo el patrón de letalidad por edad observado después de pandemia (Figura 16).

Figura 16. Letalidad en casos graves hospitalizados confirmados de gripe por grupos de edad. Temporadas 2010-11 a 2012-13. España.



Fuente: CNE.SVGE. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

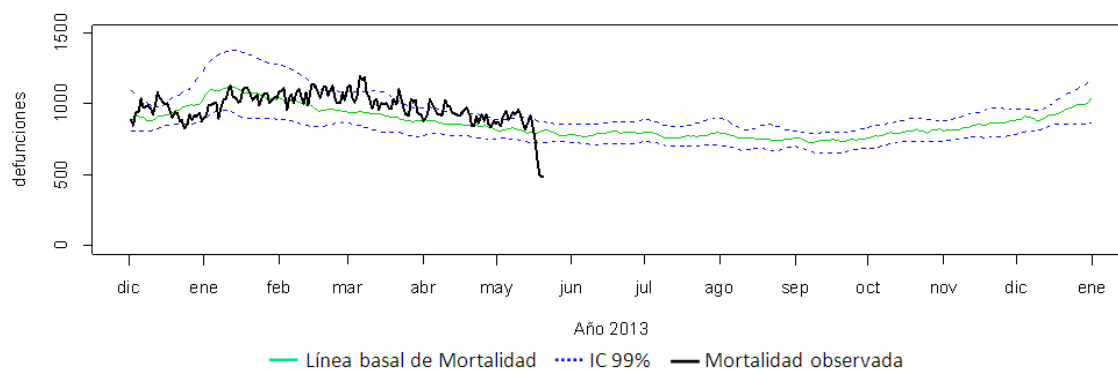
Excesos de mortalidad diaria por todas las causas

Las infecciones por gripe no son habitualmente confirmadas por laboratorio y el diagnóstico de la infección aparece raramente como causa fundamental en los certificados de defunción. Sin embargo, la gripe puede ser una causa directa de defunción o indirecta por agravamiento de otras patologías subyacentes. Por este motivo, en las epidemias de gripe estacional, las defunciones asociadas a la gripe se han venido estimando de forma indirecta mediante modelos que calculan el exceso de defunciones, respecto al nivel basal esperado en periodos de circulación de virus gripales. Estos modelos se aplican tanto para algunos grupos concretos de causas de mortalidad o para mortalidad por todas las causas. Una correcta interpretación de los resultados de estos análisis requiere la valoración de otras posibles explicaciones para los excesos de mortalidad detectados.

Durante el invierno 2012-2013 el Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MoMo) en España¹⁴, gestionado por el CNE desde el año 2004, ha incluido las defunciones diarias por todas las causas registradas en 2.004 registros civiles informatizados, que representan el 77% de la población española. Los registros civiles incluidos en el sistema son representativos de todas las áreas climáticas y de todo el territorio nacional.

El modelo predictivo desarrollado por MoMo se basa en un modelo restrictivo de medias históricas. La mortalidad general observada desde el inicio de la temporada 2012-13 se mantuvo alrededor de lo esperado según los modelos predictivos hasta el final de la semana 6/2013 (segunda semana de febrero). Se ha observado un exceso de mortalidad global desde la semana 7/2013 hasta la 13/2013, que ha superado los umbrales de alerta durante 39 días y ha supuesto un aumento del 12% sobre las defunciones esperadas (Figura 17).

Figura 17. Mortalidad diaria por todas las causas. España. Hasta semana 20/2013.



Este aumento se ha concentrado en el grupo de mayores de 74 años, con un 10% de exceso de mortalidad hasta la semana 10/2013 y en el grupo en 15-64 años, con excesos del 12% y 9% en las semanas 9/2013 y 12/2013, respectivamente, ambos con sólo un día de alerta.

Estos excesos superaron los umbrales de alerta alrededor de la semana 8/2013, coincidiendo con un descenso generalizado de temperaturas en la península y Baleares (Ver: [AEMET](#)). Así mismo, los excesos de mortalidad coincidieron en el tiempo con una intensa circulación de virus gripales (por encima del 50% en la tasa de detección viral) en las semanas 2-13/2013). Por tanto en el aumento de la mortalidad sobre los valores esperados podrían intervenir diversos factores, como el descenso de las temperaturas, la actividad gripal, la interacción entre ambos, o bien otros factores biológicos y/o ambientales.

El estudio [Euro-MoMo](#) que recoge datos de 18 países Europeos, entre ellos España, informó de un exceso de mortalidad por todas las causas en algunos países, en los mayores de 64 años¹⁵. Los análisis por país mostraron un patrón temporal diverso de mortalidad por todas las causas, en mayores de 64 años, durante el invierno 2012-2013. Los excesos comenzaron a observarse en diferentes países en la semana 1/2013, alcanzaron su pico máximo en la semana 10/2013 y se mantuvieron en niveles basales a partir de la semana 17/2013. Los excesos de mortalidad podrían estar relacionados con una transmisión intensa y prolongada del virus en la comunidad o y con factores ambientales como exceso de frío.

Efectividad vacunal

En la presente temporada se llevó a cabo la quinta edición del estudio de casos y controles cycEVA (casos y controles Efectividad Vacuna Antigripal), el componente español del estudio europeo I-MOVE (*Monitoring the influenza vaccine effectiveness in the European Union and European Economic Area*). El estudio cycEVA tiene como objetivo la estimación anual de la efectividad de la vacuna antigripal estacional y pandémica en España frente a casos de gripe confirmados por laboratorio que son atendidos en las consultas centinela de atención primaria. En su edición 2012-13 participaron siete redes centinela de vigilancia de gripe integradas en el SVGE (Andalucía, Baleares, Castilla y León, Navarra, País Vasco, La Rioja y Melilla), el Centro Nacional de Microbiología y el Centro Nacional de Epidemiología, coordinador del estudio.

En una temporada tardía con la circulación de cepas de virus de la gripe concordantes con la cepa vacunal, el efecto protector de la vacuna antigripal 2012-2013 ha variado 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, 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 15-64 años y superiores al 90% en ≥ 65 años, lo que refuerza la importancia de las recomendaciones oficiales de vacunación antigripal a los mayores y grupos de riesgo. En general, las estimaciones fueron similares para toda la población y en los grupos recomendados para vacunación y estuvieron en línea con las estimaciones preliminares publicadas por el estudio europeo I-MOVE¹⁶.

En su quinta edición, los resultados obtenidos con el estudio observacional cycEVA continúan proporcionando una información oportuna y fiable sobre el valor protector de la vacuna antigripal en España y en Europa, en virtud de, su contribución en el proyecto europeo I-MOVE. Este año cabe destacar que, como resultado de un debate científico sostenido durante varios años y gracias a la oportunidad de las estimaciones de EV antigripal del estudio europeo I-MOVE, por primera vez en febrero de 2013, los resultados procedentes de estudios epidemiológicos contribuyeron a las recomendaciones de la OMS sobre las cepas gripales incluidas en la vacuna antigripal de la próxima temporada 2013-2014 en el hemisferio norte¹⁷ y contribuirán también en las recomendaciones de la OMS en septiembre de 2013 para el hemisferio sur.

Actividad gripal en Europa y el mundo

Hemisferio norte

En el Norte de América, aunque la temporada de gripe 2012-2013 se inició de forma más temprana que en otras zonas templadas del hemisferio norte, la actividad gripal se prolongó hasta finales de abril¹⁸.

Durante la temporada 2012-2013 se observó bastante diversidad en los virus de la gripe que circularon predominantemente en las diferentes regiones del hemisferio norte. Mientras que en el Norte de América predominó durante casi toda la temporada el virus A(H3N2), en Europa, Norte de África y Oriente Medio lo hizo el virus A(H1N1)pdm09, circulando en la mayor parte de Asia el virus A(H3N2) de forma aislada o conjuntamente con el virus A(H1N1)pdm09. El virus tipo B, si bien predominó al final de la temporada en América del Norte y en Europa, no ha seguido el mismo patrón en otras zonas templadas del hemisferio norte. La aparición tardía del virus B posiblemente ha podido contribuir ligeramente en la prolongación de la actividad gripal de esta temporada.

Aunque en el Norte de América la temporada de gripe estuvo asociada con episodios de mayor gravedad de lo habitual, especialmente en los mayores de 65 años, en el resto de países de la zona templada aparentemente fue similar a temporadas previas. Asimismo, en estados Unidos de América (EUA) al final de la temporada se observó un aumento de las muertes pediátricas, coincidiendo con el aumento de transmisión de virus de la gripe tipo B¹⁹.

No se detectaron variaciones antigénicas con respecto a las cepas virales incluidas en la vacuna trivalente estacional lo que sugiere que en general hubo una buena concordancia entre las cepas circulantes y la vacuna recomendada para la temporada 2012-13 en el hemisferio norte⁸. Respecto a los virus de la gripe B caracterizados, se notificó un número significativo de virus del linaje Victoria, no incluidos entre las cepas de la vacuna antigripal recomendada, aunque este porcentaje fuera relativamente pequeño con respecto al total de virus circulantes. La resistencia a inhibidores de neuraminidasas se mantuvo baja, sin embargo al igual que lo que se ha venido observado en temporadas previas todos los virus analizados fueron resistentes a los amantadanos.

La temporada de gripe 2012-2013 en Europa, tuvo un inicio temprano con un aumento de la transmisión viral alrededor de la semana 49/2013, aproximadamente seis semanas antes que en la temporada 2011-2012. Se observó un cierto patrón de difusión geográfica oeste-este, iniciándose primero la actividad gripal en los países del oeste de Europa y Escandinavia, mientras que los países del sur y sudeste de Europa se afectaron más tarde. La mayoría de los países alcanzaron su pico de máxima actividad gripal entre las semanas 49/2012 y 8/2013, periodo en el que se alcanzó el porcentaje más alto de detecciones positivas para virus de la gripe (61% en la semana 5/2013)^{20,21}.

En general no ha habido un claro predominio global de ningún tipo/subtipo viral y diferentes países observaron diferentes virus de la gripe predominantes. Este hecho diferenció Europa de EUA donde los virus A(H3N2) circularon de forma mayoritaria²¹. El tipo de virus gripal que se detectó con más frecuencia por el sistema centinela fue el virus B (53%) con una contribución importante de virus A (47%), siendo el 62% de los subtipados A(H1N1)pdm09 frente al 38% de los virus A(H3).

De los virus de la gripe A caracterizados antigénicamente el 59% han sido semejantes a A/Victoria/361/2011(H3N2) y el 40% semejantes a A/California/7/2009(H1N1). Y de los virus tipo B analizados el 52% fueron semejantes a B/Estonia/55669/2011 y el 20% semejantes a B/Wisconsin/1/2010, ambos pertenecientes al linaje Yamagata. Por otra parte, el 79% de los virus A(H1N1)pdm09 caracterizados genéticamente pertenecían al grupo 6 representado por la cepa A/St Petersburg/27/2011 y el 80% de los virus A(H3) se agrupaban en el clado A/Victoria/208/2009, dentro del grupo 3C, representado por la cepa A/Victoria/361/2011²⁰.

De los virus en los que se ha analizado su susceptibilidad a antivirales, se ha detectado la mutación H275Y que señala resistencia a oseltamivir en once virus A(H1N1)pdm09.

Durante la temporada 2012-2013 se han notificado 3.386 casos graves hospitalizados confirmados de gripe con 224 defunciones, 62% fueron de gripe A y 38% de gripe B. Con una distribución de los de virus subtipados similar a los virus de la gripe que circularon a nivel global. Entre los virus subtipados (62%), el 67% fueron A(H1)pdm09 y el 33% fueron A(H3).

Hemisferio sur

La temporada de gripe 2012 en el hemisferio sur fue de intensidad moderada. En la mayoría de las regiones la actividad gripal inició su ascenso a primeros de mayo, finalizando a finales de septiembre¹.

Aunque en la mayoría de las regiones del hemisferio sur circuló de forma dominante el virus de la gripe A(H3N2), se encontró cierta variabilidad en cuanto al patrón de circulación de tipo/subtipo de virus sobre todo a partir del pico epidémico. En Argentina y Paraguay circuló de forma mayoritaria el virus A(H1N1)pdm09 con escasa circulación de otros virus, así como en otros países vecinos de la zona tropical de América del Sur. En Australia, Nueva Zelanda y Chile predominó el virus A(H3N2) y, a pesar de incrementos en las consultas por síndromes gripales, casos graves por infección respiratoria aguda y tasas de mortalidad, no se considera una temporada excepcional en cuanto al impacto de la infección. Se observó un cambio en la edad de distribución de los casos graves de gripe, con respecto a los últimos años en los que predominó el virus A(H1N1)pdm09, retornando al típico patrón de gripe estacional con mayor afectación de los grupos de mayor y menor edad. El virus de la gripe B se presentó como una segunda onda epidémica en Sudáfrica y predominó al final de la temporada en Australia.

Mientras que los virus A(H1N1)pdm09 caracterizados antigénicamente continuaron siendo similares a los incluidos en la vacuna antigripal recomendada para la temporada 2012²², se observó cierta deriva antigénica entre los virus A(H3N2) caracterizados con respecto a los incluidos en la vacuna antigripal de la temporada. Esto y el aumento del porcentaje de virus de linaje Yamagata, entre los virus B caracterizados, propiciaron que se introdujeran cambios en las cepas seleccionadas para ser incluidas en la vacuna antigripal recomendada para la temporada 2012-2013 en el hemisferio norte⁸.

Las resistencias a oseltamivir fueron bajas y no experimentaron un incremento con relación a temporadas previas.

Nuevo virus de la gripe aviar A(H7N9)

El 31 de marzo de 2013 el gobierno de China notificó a la OMS tres casos de infección humana confirmados por laboratorio de un nuevo virus de gripe aviar A(H7N9). Hasta el 11 de agosto de 2013 se notificaron 135 casos, de los cuales han fallecido 44, lo que supone una tasa de letalidad del 32,6%. Actualmente cuatro casos continúan hospitalizados y 87 fueron dados de alta. No hay evidencia de transmisión mantenida de persona a persona.

Más información sobre la infección humana por el virus de la gripe A(H7N9) se puede consultar en los siguientes enlaces de la OMS:

www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/en/

Composición de la vacuna antigripal recomendada por la OMS para la temporada 2013-2014 en el hemisferio norte

Entre septiembre de 2012 y enero de 2013, se observó cierta actividad gripal en África, las Américas, Asia, Europa y Oceanía. En general, los virus de la gripe A(H1N1)pdm09 circularon en niveles bajos salvo en algunos países de África, Asia, América Central y América del Sur y Europa. El subtipo A(H3N2) predominó en la mayor parte de América del Norte, algunos países del norte de África, algunas áreas de Asia y, a principios de la temporada, en algunos países europeos y China. Los virus de la gripe tipo B circularon en muchos países y fueron virus predominantes en algunos de ellos.

La OMS publicó en febrero de 2013 las recomendaciones para la composición de la vacuna antigripal trivalente que será utilizada en la temporada 2013-2014 en el hemisferio norte¹⁷. Con respecto a la vacuna trivalente estacional 2012-2013 se han producido dos cambios, en el componente A(H3N2) y en el B:

- Cepa análoga a A/California/7/2009 (H1N1)pdm09^a
- Cepa análoga a A/Victoria/361/2011 (H3N2)^{b*}

- Cepa análoga a B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata), que reemplaza a la cepa B/Wisconsin/1/201

La OMS recomienda que las vacunas tetravalentes en las que se incluyen dos cepas de virus de la gripe B contengan los anteriores tres virus y una cepa similar a B/Brisbane/60/2008(linaje Victoria^c).

^a A/Christchurch/16/2010 es una cepa similar a A/California/7/2009;

^b A/Texas/50/2012 es una cepa A(H3N2) antigénicamente similar a A/Victoria/361/2011;

^c B/Brisbane/33/2008 es una cepa similar a B/Brisbane/60/2008.

*Debido a los cambios antigénicos en los virus A/Victoria/361/2011 incluidos en la anterior vacuna, se recomienda el uso de la cepa A/Texas/50/2012 como componente A (H3N2) de la vacuna.

Conclusiones

La actividad gripal en la temporada 2012-2013 fue moderada y se asoció a una circulación mayoritaria del virus de la gripe estacional B con una menor contribución de virus A(H1N1)pdm09 durante toda la onda pandémica. Desde la temporada 1996-1997, el virus de la gripe B ha circulado de forma predominante en España en sólo dos temporadas, la 2002-2003 y diez años más tarde en la 2012-2013. Los niños en edad escolar de edad 5-14 años fueron los más afectados, con las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe en este grupo.

La temporada 2012-2013 tuvo una presentación tardía con respecto al promedio de las temporadas de gripe estacional previas, con un pico epidémico a mitad del mes de febrero. Aunque la onda epidémica fue similar al promedio de temporadas estacionales previas, esta temporada se caracterizó por un periodo prolongado de intensa circulación de virus gripales, manteniéndose un porcentaje de muestras positivas a gripe superior al 50% durante once semanas consecutivas.

Los virus circulantes fueron concordantes con las cepas incluidas en la vacuna recomendada para la temporada 2012-2013 en el hemisferio norte, excepto para los virus B del linaje Victoria no incluidos en la vacuna recomendada para la temporada 2012-2013 y que circularon minoritariamente.

La enfermedad grave por gripe confirmada se produjo fundamentalmente en los mayores de 64 años y en el grupo de 45-64, con predominio de infección por virus B en los menores de 15 años y mayores de 64 años, y de infección por virus A(H1N1)pdm09 en los adultos jóvenes (15-64 años). El 78% de los casos graves confirmados de gripe presentaron algún factor de riesgo de complicaciones. Entre los factores de riesgo más frecuentes se identificó la enfermedad pulmonar crónica, la enfermedad cardiovascular crónica y las inmunodeficiencias.

Los mayores de 64 años concentraron el mayor porcentaje de defunciones en casos graves hospitalizados confirmados de gripe, mientras que la mortalidad en adultos jóvenes fue notablemente menor, igual a lo observado en la temporada previa. La gravedad de la infección gripal en la temporada 2012-2013, en términos de letalidad en CGHCG, puede considerarse similar a las dos temporadas previas.

Durante las semanas 7-13/2013 se observó un exceso de mortalidad por todas las causas en España que coincidió con una transmisión máxima del virus de la gripe en la comunidad y con factores ambientales como exceso de frío.

La demostración de un efecto protector de la vacuna antigripal en los grupos elegibles para vacunación refuerza la importancia de las recomendaciones oficiales de vacunación antigripal. Las estimaciones estuvieron en línea con las publicadas por el estudio europeo I-MOVE. Estos resultados contribuyeron a las recomendaciones de la OMS sobre las cepas gripales incluidas en la vacuna antigripal de la próxima temporada 2013-2014 en el hemisferio norte.

Referencias

1. WHO. Review of the 2012 winter influenza season, southern hemisphere. Weekly epidemiological record 2012; 87(44):422-431 Disponible en: <http://www.who.int/wer/2012/wer8744.pdf>
2. WHO Regional Office for Europe. Guidance for sentinel influenza surveillance in humans. Updated--May 2011. Disponible en: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/90443/E92738.pdf
3. Delgado C, Jiménez-Jorge S, López-Perea N, Pozo F, Gómez-Barroso D, Flores V, de Mateo S, Larrauri A. Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2011-12 (Desde la semana 40/2011 hasta la semana 20/2012). Bol Epidemiol Semanal 2012; 20(16):153-76. Disponible en: <http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/756/855>
4. 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/>
5. Martínez-Beneito MA, Botella-Rocamora P, Zurriaga O. A kernel-based spatio-temporal surveillance system for monitoring influenza-like illness incidence. Stat Methods Med Res 2010.
6. Instituto de Salud Carlos III. Informe semanal de Vigilancia de la Gripe en España. Semana 40/2012: 1-7 de octubre de 2012. Nº 320. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20122013/boletines/grn4012.pdf>
7. Delgado C, Jiménez-Jorge S, Ledesma J, Pozo F, León I, De Mateo S, Larrauri A. Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2010-11 (Desde la semana 40/2010 hasta la semana 20/2011). Bol Epidemiol Semanal, 2011. Vol. 19, nº 9, pág. 117-130. Disponible en: <http://revistas.isciii.es/bes/index.php/bes/article/view/324/338>
8. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012-2013 northern hemisphere influenza seasons. February 2012. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201202_recommendation.pdf
9. Meerhoff TJ, Fleming D, Smith A, Mosnier A, van Gageldonk-Lafeber AB, Paget WJ and the EISS RSV Task Group. Surveillance recommendations based on an exploratory analysis of respiratory syncytial virus reports derived from the European Influenza Surveillance System. BMC Infect Dis 2006;6:128.
10. Centro Nacional de Epidemiología. Protocolo de Vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de virus de la gripe. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Vigilancia_de_casos_graves_confirmados_de_virus_de_la_gripe_octubre2010.pdf
11. Instituto de Salud Carlos III. Informe semanal de Vigilancia de la Gripe en España. Semana 20/2013:13-19 de mayo de 2013. Nº 352. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20122013/boletines/grn2013.pdf>
12. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe en España. Temporada 2010-11. Instituto de Salud Carlos III. Madrid 2011. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Informe_casos_graves_hospitalizados_2010-2011_07septiembre2011.pdf
13. López-Cuadrado T, Larrauri A, Jiménez-Jorge S, de Mateo S. Influenza-associated to hospitalizations and deaths in Spain. Abstract number 18072, p. 159. International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED 2009). Vienna (Austria). Disponible en: http://www.isid.org/events/archives/IMED2009/Downloads/IMED2009_AbstrAuth.pdf
14. Inmaculada León Gómez, Víctor Manuel Flores Segovia, Silvia Jiménez Jorge, Amparo Larrauri Cámara, Rocío Palmera Suárez y Fernando Simón Soria. Excesos de mortalidad en España durante la transmisión de gripe pandémica en el año 2009. Rev Esp Salud Pública 2010; 84: 589-596. Disponible en:

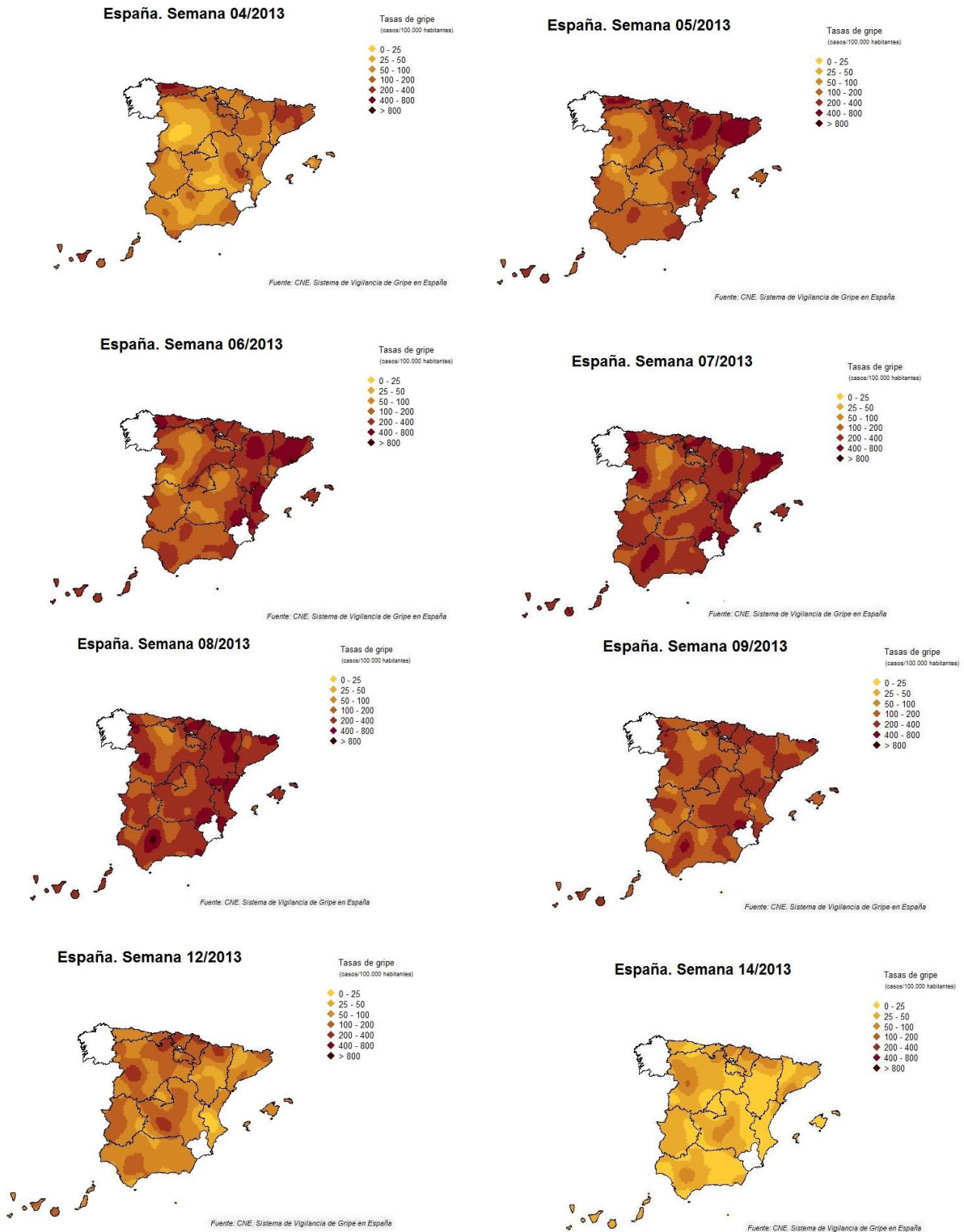
http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/vol84/vol84_5/RS845C_589.pdf

15. EuroMOMO. European mortality bulletin week 21, 2013. Disponible en: <http://www.euromomo.eu/results/pooled.html>
16. 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>
17. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-2014 northern hemisphere influenza seasons. February 2013. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201302_recommendation.pdf
18. WHO. Review of the 2012-2013 winter influenza season, northern hemisphere. Weekly epidemiological record 2013; 88(22):225-232. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2013/wer8822.pdf>
19. United States Centers for Disease Control and Prevention's (CDC). FluView Weekly U.S. Influenza Surveillance Reports Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/weekly>
20. European Center for Diseases Control (ECDC). Fortnightly influenza surveillance overview. Main surveillance developments in weeks 19-20/2013 (06-19 May 2013). Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-fortnightly-surveillance-overview-24-may-2013.pdf>
21. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Risk assessment. Seasonal influenza 2012/13 in Europe. February 2013. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/influenza-season-risk-assessment-europe-2013.pdf>
22. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012 southern hemisphere influenza seasons. Septiembre 2011. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2011_09_recommendation.pdf

Anexo 1. CCAA e Instituciones responsables del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España.

Andalucía	Red centinela de gripe. Servicio de Epidemiología. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Laboratorio del Hospital Virgen de las Nieves de Granada. Andalucía
Aragón	Red de médicos centinela de Aragón. Laboratorio del Hospital Miguel Servet de Zaragoza. Aragón. Servicio de Vigilancia en Salud Pública. Dirección General de Salud Pública. Aragón
Asturias	Red de médicos centinela de Asturias. Laboratorio del Hospital Universitario Central de Asturias de Oviedo. Asturias. Dirección General de Salud Pública y Planificación. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios. Asturias
Baleares	Red de médicos centinela de Baleares. Laboratorio del Hospital Son Espases de Palma de Mallorca. Baleares. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Baleares
Canarias	Red de médicos centinela de Canarias. Laboratorio del Hospital Dr Negrín de Las Palmas. Canarias. Sección de Epidemiología. Consejería de Sanidad, Trabajo y Servicios Sociales de Canarias
Cantabria	Red de médicos centinela de Cantabria. Laboratorio del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander. Cantabria. Sección de Epidemiología. Consejería de Sanidad, Trabajo y Servicios Sociales de Cantabria
Castilla La Mancha	Red de médicos centinela de Castilla La Mancha. Centro Nacional de Gripe del Centro Nacional de Microbiología del ISCIII (CNM, Majadahonda, Madrid). Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad de Castilla la Mancha
Castilla y León	Red de médicos centinela de Castilla y León. Centro de Gripe de la OMS del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Castilla y León. Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación. Consejería de Sanidad de Castilla y
Cataluña	Red de médicos centinela de Cataluña. Centro de Gripe de la OMS del Hospital Clínico de Barcelona. Cataluña. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. DGSP. Departament de Salut. Generalitat Catalunya
Comunidad Valenciana	Red centinela sanitaria de la Comunitat Valenciana. General-Lab S.A. Subdirección General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud. Conselleria de Sanitat. Comunitat Valenciana
Extremadura	Red de médicos centinela de Extremadura. Laboratorio del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres. Extremadura. Subdirección de Epidemiología. Dirección de Salud Pública. Servicio Extremeño de Salud
Galicia	Laboratorios de Microbiología CH de Meixoeiro (Vigo) y CH Santa María Nai (Ourense). Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública de Galicia
Madrid	Red de médicos centinela de Madrid. Servicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal de Madrid. Madrid. Dirección General de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid
Murcia	Laboratorio del Hospital Virgen de Arrixaca de Murcia. Murcia. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad de la Región de Murcia
Navarra	Red de médicos centinela de Navarra. Laboratorio de Microbiología de la Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona). Navarra. Laboratorio de Microbiología del Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona). Navarra. Sección de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles. Instituto de Salud Pública de Navarra
País Vasco	Red de médicos centinela del País Vasco. Laboratorio de Microbiología. Hospital Donostia. País Vasco. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Consejería de Sanidad del País Vasco
La Rioja	Red de médicos centinela de La Rioja. Laboratorio de Virología del Hospital San Pedro de Logroño. La Rioja. Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria. Dirección General de Salud Pública y Consumo del gobierno de
Ceuta	Red de médicos centinela de Ceuta. Laboratorio de Microbiología del Hospital de INGESA (Ceuta.) Sección de Vigilancia Epidemiológica. Consejería de Sanidad y Bienestar Social de Ceuta.
Melilla	Red de médicos centinela de Melilla. Centro de Gripe de la OMS del Centro Nacional de Microbiología del ISCIII (CNM, Majadahonda, Madrid). Servicio de Epidemiología. Consejería de Bienestar Social y Sanidad de Melilla.
Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII	Área de Vigilancia de la Salud Pública.
Centro Nacional de Microbiología, ISCIII	Centro Nacional de Referencia de Gripe. Centro de Gripe de la OMS del Centro Nacional de Microbiología del ISCIII

Anexo 2. Evolución de la difusión geográfica de la incidencia de gripe. Temporada 2011-12. Sistemas centinela. España.



Anexo 3. Hospitales participantes en la Vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe. Temporada 2012-2013. España.

ANDALUCÍA: Hospital Torrecárdenas (Almería); Hospital Puerta de Mar (Cádiz); Hospital Reina Sofía (Córdoba); Hospital Virgen de las Nieves (Granada); Hospital Infanta Elena (Huelva); Complejo Hospitalario Jaén (Jaén); Hospital Carlos Haya (Málaga) y Hospital Virgen del Rocío (Sevilla). ARAGÓN: Hospital Miguel Servet. ASTURIAS: Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo). BALEARES: Hospital Son Espases. CANARIAS: Hospital Universitario Dr. Negrín (Las Palmas de Gran Canarias). CANTABRIA: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander). CASTILLA LA MANCHA: Complejo Hospital General y Universitario de Albacete; Hospital Comarcal de Almansa; Hospital General de Villarrobledo; Hospital Comarcal de Hellín; Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan; Hospital Virgen de Altagracia de Manzanares; Hospital Comarcal de Tomelloso; Hospital General de Ciudad Real; Hospital Gutiérrez Ortega de Valdepeñas; Hospital Virgen de La Luz de Cuenca; Hospital General y Universitario de Guadalajara; Hospital Nuestra Señora del Prado de Talavera; Complejo Hospitalario de Toledo; Hospital Santa Bárbara de Puertollano. CASTILLA Y LEÓN: Hospital Clínico Universitario de Valladolid. CATALUÑA: Hospital Clínic i Provincial de Barcelona (Barcelona); Hospital de Sant Joan de Déu (Esplugues de Llobregat); Hospital de Sant Joan de Déu (Manresa); Hospital de Mataró (Mataró); Hospital de Sabadell (Sabadell); Hospital Universitari Joan XXIII (Tarragona); Hospital de Terrassa (Terrassa); Hospital Universitari Mútua de Terrassa (Terrassa); Hospital Verge de la Cinta (Tortosa); Hospital Arnau de Vilanova (Lleida). COMUNIDAD VALENCIANA: Hospital General de Alicante (Alicante); Hospital Clínico San Juan de Alicante (Alicante); Hospital Virgen de los Lirios (Alcoí); Hospital General de Elche (Elche); Hospital General de Elda (Elda); Hospital Lluís Alcanyís (Xàtiva); Hospital Vega Baja (Orihuela); Hospital de Torrevieja (Torrevieja); Hospital Marina Baixa (Vila Joiosa); Hospital de la Plana (Castellón); Hospital General de Castellón (Castellón); Hospital Comarcal de Vinaroz (Vinaroz); Hospital General Universitario de Valencia (Valencia); Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia); Hospital Universitari La Fe (Valencia); Hospital Arnau de Vilanova (Valencia); Hospital Doctor Peset (Valencia); Hospital La Ribera Alzira, (Alzira); Hospital Marina Alta (Dénia); Hospital Marina Salud (Dénia); Hospital Francesc de Borja (Gandía); Hospital de Manises (Manises); Hospital de Requena (Requena); Hospital de Sagunt (Sagunt) y Hospital Doctor Moliner (Serra). EXTREMADURA: Complejo Hospitalario Infanta Cristina (Badajoz); Hospital Materno Infantil (Badajoz); Hospital Perpetuo Socorro (Badajoz); Complejo Hospitalario San Pedro de Alcántara (Cáceres); Hospital Provincial Nuestra Señora de la Montaña (Cáceres); Hospital Ciudad de Coria (Coria); Hospital Siberia-Serena (Don Benito); Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena (Don Benito); Hospital General de Llerena (Llerena); Hospital Zafra (Llerena); Hospital Ciudad de Mérida (Mérida); Hospital Tierra de Barros (Mérida); Hospital Campo Arañuelo (Navalmoral de la Mata) y Hospital Virgen del Puerto (Plasencia). GALICIA: Hospital Arquitecto Marcide (Ferrol); Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) (A Coruña); Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) (Santiago); Hospital do Barbanza (Ribeira); Hospital Virxe da Xunqueira (Cee); Hospital Comarcal da Costa (Burela); Hospital Xeral Calde (Lugo); Hospital Comarcal de Monforte (Monforte); Hospital Comarcal do Barco (O Barco de Valdeorras); Fundación Hospital de Verín (Verín); Complejo Hospitalario Ourense (CHOU) (Ourense); Hospital Xeral-Cíes (Vigo); Hospital do Meixoeiro (Vigo); POVISA (Vigo); Hospital Nuestra Señora de Fátima (Vigo); Complejo Hospitalario De Pontevedra (CHOP) (Pontevedra). MADRID: Hospital Ramón y Cajal (Madrid); Hospital La Paz (Madrid) y Hospital 12 de Octubre (Madrid). MURCIA: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia). NAVARRA: Hospital García Orcoyen (Estella); Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona); Clínica Universidad de Navarra (Pamplona); Clínica San Miguel (Pamplona); Hospital San Juan de Dios (Pamplona); Hospital Reina Sofía (Tudela). PAÍS VASCO: Hospital de Cruces (Baracaldo); Hospital de Basurto (Bilbao) y Hospital Donostia (San Sebastián). LA RIOJA: Hospital San Pedro (Logroño) y Fundación Hospital Calahorra (Calahorra). CEUTA: Hospital Universitario del INGESA. MELILLA: Hospital Comarcal de Melilla.