

Raúl Ortiz de Lejarazu<sup>1</sup>  
Javier Díez Domingo<sup>2</sup>  
Ángel Gil de Miguel<sup>3</sup>  
Federico Martinón Torres<sup>4,5</sup>  
Carlos Guzmán Quilo<sup>6</sup>  
José María Guillén<sup>6</sup>  
Blanca Piedrafita<sup>7</sup>  
Esther Redondo Marguello<sup>8</sup>

## Descripción de la gripe B en las epidemias estacionales de España

<sup>1</sup>Centro Nacional de Gripe de Valladolid. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid (España)  
<sup>2</sup>Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO). Valencia (España)  
<sup>3</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid (España)  
<sup>4</sup>Servicio Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela (España)  
<sup>5</sup>Grupo de Genética, Infecciones y Vacunas en Pediatría (GENVIP), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago. Santiago de Compostela (España)  
<sup>6</sup>Sanofi España. Madrid (España)  
<sup>7</sup>Medical Statistics Consulting. Valencia (España)  
<sup>8</sup>Centro de Salud Internacional Madrid Salud. Ayuntamiento de Madrid. Madrid (España)

### Article history

Received: 23 July 2018; Revision Requested: 5 September 2018; Revision Received: 6 September 2018; Accepted: 18 September 2018

### RESUMEN

**Introducción.** Las epidemias estacionales de gripe son una importante preocupación de salud pública. Los virus responsables son el A y el B. El A tiene mayor protagonismo, pero el B causa enfermedad de características similares. Presenta dos linajes, B/Victoria y B/Yamagata, filogenéticamente distintos, y solo uno está presente en la vacuna trivalente de cada temporada.

**Métodos.** Se revisaron los datos epidemiológicos del Sistema de Vigilancia de Gripe en España desde 2007 a 2017 para establecer la proporción relativa de cada tipo de virus y la caracterización de linajes de B en relación a la composición de la vacuna trivalente.

**Resultados.** La mediana de la proporción de B (2007-2017) fue 27,2% (0,7%-74,8%), la de A subtipo H3, 16,3% (0,4%-98,6%) y la de A-H1N1 pandémico (20092017) 44,2% (0,1%-98,0%). Los linajes B cocircularon en 8/10 temporadas; hubo discordancia con la cepa B vacunal en 4/10. En España, el virus B fue dominante en 2007/08 y 2012/13. En al menos un tercio de las 10 epidemias revisadas se combinó dominancia/codominancia de gripe B y discordancia con el linaje vacunal.

**Conclusiones.** La información epidemiológica disponible sobre gripe B esta menos recopilada en comparación con la que se dispone sobre virus A. El virus de la gripe B es responsable de un importante número de casos en casi todas las temporadas. El linaje B predominante en cada temporada es impredecible, pudiendo afectar a la protección de la vacuna estacional. Los datos epidemiológicos españoles justifican los beneficios de una vacuna tetravalente con ambos linajes de virus B.

**Palabras clave:** virus de la gripe; linajes B; discordancia; epidemiología

Correspondencia:  
Raúl Ortiz de Lejarazu  
Centro Nacional de Gripe de Valladolid. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.  
Av. Ramón y Cajal, 3, 47003 Valladolid  
Tel: 983 42 00 00  
E-mail: rortizdelejarazu@saludcastillayleon.es

### Description of Influenza B in seasonal epidemics in Spain

### ABSTRACT

**Introduction.** Seasonal influenza epidemics are a major public health concern. They are caused by the influenza A and B viruses; although the A virus is more prominent, influenza B virus infection causes a disease with similar characteristics. There are two phylogenetically distinct influenza B lineages (B/Victoria and B/Yamagata), only one of which is present in the trivalent vaccine formulated each season.

**Methods.** Epidemiological data from the Spanish Influenza Surveillance System for 2007 to 2017 were reviewed to establish the relative proportion of each type of virus and the characterization of the B lineages in relation to the composition of the trivalent vaccine.

**Results.** The median proportion of B (2007-2017) was 27.2% (0.7%-74.8%) vs. 16.3% (0.4%-98.6%) for A-H3 and 44.2% (0.1%-98.0%) for pandemic A-H1N1 (20092017). The B lineages co-circulated in 8/10 seasons and there was mismatch with the B vaccine strain in 4/10 seasons. The B virus was dominant in 2007/08 and 2012/13 throughout Spain. There was a combination of dominance/codominance of influenza B and mismatch with the vaccine lineage in at least one third of epidemic seasons reviewed.

**Conclusions.** Epidemiological information on influenza B has been less compiled in comparison with data on the A virus. Influenza virus type B is responsible for a significant number of cases in almost all seasons. The predominant B lineage in each season is unpredictable, affecting the protection conferred by the seasonal vaccine. Spanish epidemiological data support the rationale for a quadrivalent vaccine with both B virus lineages similarly to data from other settings.

**Keywords.** Influenza B virus, b lineage, divergence, epidemiology

## INTRODUCCIÓN

La gripe estacional es una de las preocupaciones de Salud Pública en la actualidad a nivel global. Las epidemias anuales de gripe están originadas tanto por virus de tipo A como de tipo B. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente 1.000 millones de personas se infectan anualmente en el mundo, de las cuales 290.000–650.000 fallecen a causa de esta enfermedad [1]. Habitualmente se presta más atención al virus tipo A, entendiendo que globalmente su prevalencia es mayor y es el tipo de virus responsable de las pandemias. Su protagonismo en la literatura se ha visto favorecido porque fue una cepa de tipo A fue responsable de la pandemia de 2009 (H1N1pdm), unido a la mayor carga de enfermedad global que produce. Sin embargo, el virus tipo B tiene una prevalencia no despreciable [2,3], mucho mayor que otros como C o D, y es responsable igualmente de cuadros clínicos importantes [4,5]. Algunos autores sitúan su incidencia, morbilidad, mortalidad y tasa de hospitalizaciones entre las de los subtipos de A H3N2 y H1N1 [5]. El cuadro clínico es similar entre la gripe A y la B, afectando el virus B con más frecuencia a los jóvenes [2,4]. La gripe B llegó a ser causante de mayor mortalidad que la A en niños de Canadá, en un análisis de las temporadas 2004–2013 [6].

Los tipos A y B aparecen con frecuencia de forma simultánea en cada temporada [7], y ambos se tienen en cuenta en la vacuna trivalente de uso actual en nuestro país. Esta vacuna, de diseño estacional, se formula basándose en la epidemiología registrada por una red de 144 Centros Nacionales en todo el mundo, encuadrados en el GISRS (*Global Influenza Surveillance and Response System*) sobre los virus gripales en la temporada anterior. La OMS emite las recomendaciones oficiales para la siguiente temporada del Hemisferio Norte y del Hemisferio Sur [8]. Históricamente, esta contenía en su formulación dos cepas A (subtipos H1N1 y H3N2), y una de un linaje B. El virus de la gripe tipo B desarrolló divergencia genética y antigénica hace varias décadas que ha hecho que en la actualidad existan dos linajes genética y antigénicamente distintos: Victoria y Yamagata. Esto tiene consecuencias para la predicción de la cepa de virus B a incluir en la composición de la vacuna trivalente y, desde la temporada 2013–2014, la OMS incluye dos linajes B para vacunas tetravalentes. El virus B del linaje Yamagata fue el de mayor circulación hasta la década de los 80 pero, ahora ambos cocirculan en España y Europa [9] en diversa proporción [10]. La elección del linaje en la vacuna trivalente no es trivial, pues o bien no existe protección cruzada [5,11,12] o es considerablemente menor a la directa [13,14], es decir, la inmunidad frente a un linaje no necesariamente confiere protección frente al otro. La experiencia publicada por diversos autores muestra gran dificultad para predecir qué linaje B será el prevalente en cada estación [2,10,11,15–19] y el desacierto causa discordancia o *mismatch* entre la vacuna y el linaje B predominante, lo que tiene consecuencias en la protección frente al tipo B que ofrece a la población vacunada.

Todo ello justifica hacer un análisis del comportamiento epidémico del virus de la gripe B en España en relación con la

vacuna recomendada cada temporada, que se aborda en este trabajo a partir de los informes de vigilancia de la gripe de España desde 2007 hasta 2017.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Fuente de datos.** Se han revisado y recopilado los datos publicados por los servicios de vigilancia epidemiológica de España. La principal fuente de los datos fue el Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE), cuyos informes semanales y anuales se han revisado desde la temporada 2007/2008 hasta la 2016/2017 [20]. En la web institucional del SVGE se puede acceder a una descripción minuciosa de la composición y funcionamiento del sistema [21,22]. Brevemente, el SVGE se sirve de la ayuda de diversas fuentes de información para ofrecer datos nacionales y de cada Comunidad Autónoma (CA). Lo constituyen un grupo de expertos epidemiólogos y virólogos de las CCAA, coordinados por el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y el Centro Nacional de Microbiología (CNM) y los tres Centros Nacionales de Gripe (Majadahonda, Barcelona y Valladolid) y por el Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) de la OMS. La recogida de datos epidemiológicos, signos y síntomas clínicos y muestras para diagnóstico de confirmación de laboratorio la efectúa las redes centinela de médicos de Atención Primaria, que participan de forma voluntaria, cumplen una serie de requisitos de población mínima cubierta (>1%) y representatividad de la población española y utilizan una definición consensuada de gripe. Los periodos de vigilancia en temporadas invernales, que abarcan siempre desde la semana 40 de un año a la semana 20 del año siguiente. A partir de 2010 se estableció la vigilancia interestacional.

La definición de caso de gripe es: aparición súbita de los síntomas y, al menos, uno de los cuatro síntomas generales siguientes: fiebre o febrícula, malestar general, cefalea, mialgia; y, al menos, uno de estos tres síntomas respiratorios: tos, dolor de garganta o disnea. Todo en ausencia de otra sospecha diagnóstica.

Para la vigilancia virológica de la enfermedad, el SVGE se sirve de la recogida de muestras de exudados nasal o faríngeo, que se remiten al laboratorio colaborador de la red o a uno de los tres Centros Nacionales. La obtención de muestras es sistemática, tomando muestras a los dos primeros casos que se presenten en la consulta centinela en la semana y cumplan los criterios de la definición. Si se confirma virológicamente el diagnóstico, se procede al subtipado del virus y la caracterización genética de algunos casos. Los laboratorios informan también de los diagnósticos positivos de gripe obtenidos de muestras de otras procedencias (hospitales, laboratorios, centros institucionales, etc.). Finalmente, se estima la tasa semanal de detección viral. Esos datos se reflejan con regularidad en los informes semanales del SVGE.

**Obtención y manejo de los datos.** En este estudio se han revisado los informes semanales y anuales para obtener datos de gripe A, B en España durante 10 temporadas consecutivas de gripe de 2007 a 2017. La presencia de gripe C no se ha tenido

en cuenta en las figuras ya que es muy escasa (<0.1% en la mayoría de las temporadas). Se han considerado por separado los subtipos de virus tipo A H1 pre-pandémico, H3 y el subtipo pandémico H1N1pdm. Los datos de virus A no subtipados (ANS en los informes del SVGE) se han asimilado en cada temporada de forma proporcional a H1/H1pdm o H3 según la incidencia de cada uno en dicha temporada.

En relación con la asignación de discordancia entre el linaje B mayoritario circulante y el incluido en las vacunas trivalentes, se ha asumido cuando  $\geq 75\%$  de las cepas de gripe B caracterizadas fueron de linaje distinto al de la vacuna estacional.

## RESULTADOS

El SVGE ha experimentado desde 2007 un leve aumento en la población vigilada, que actualmente supera el millón de habitantes. Esta cifra se ha mantenido más o menos estable en los últimos 10 años, siempre por encima del 2% de la población española (2.42% en la actualidad).

En la tabla 1 se resume la identificación de virus predominante en cada temporada epidémica por CCAA, donde destaca la predominancia o codominancia de B en diversos territorios según temporadas. En general existen pocas discrepancias en la relación cualitativa de dominancia de tipos y subtipos entre territorios, pero hay solo dos temporadas (la de aparición del subtipo pandémico y la temporada 2016/17) en las que la que hay unanimidad entre todas las CCAA. En las ocho temporadas restantes hay 41 registros (22,2%) con discordancia parcial o total respecto a la estimación global de España. De ellos, en 26 se debe a la predominancia o codominancia de B, mientras que para el tipo A por CCAA solo ocurre con el subtipo H3 en la temporada 2013/14.

En el registro desde 2007 (semana 40) a 2017 (semana 20) se observa una importante variabilidad en la incidencia máxima de gripe en cada una de las temporadas, siendo la más alta la registrada durante la pandemia de gripe A(H1N1) de 2009/10 (figura 1). Aunque la duración y el perfil de las epidemias estacionales son parecidas, la proporción de casos de cada

Tabla 1	Virus dominante o codominante en cada temporada epidémica por comunidades y a nivel nacional de 2007 a 2017, según consta en el SVGE.									
	2007/08	2008/09	2009/10	2010/11	2011/12	2012/13	2013/14	2014/15	2015/16	2016/17
Andalucía	A(H1)/B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm/B	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm/B	A(H3)
Aragón	A(H1)/B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm/B	A(H3)
Asturias	A(NS)/B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm	A(H3)
Baleares	A(H1)/B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm/B	A(H3)
Canarias	B/A(NS)	A(NS)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B/A(H1)pdm	A(H1)pdm	B	A(H1)pdm/B	A(H3)
Cantabria	B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm	A(H3)
Castilla-La Mancha	A(H1)	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm	A(H3)
Castilla y León	A(H1)/B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm	A(H3)
Cataluña	A(H1)/B	A(NS)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H3)	A(H3)	A(H1)pdm/B	A(H3)
C. Valenciana	A(H1)/B	A(H3)	A(H1)pdm	B/A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm/B	A(H3)
C. Madrid	A(H1)/B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B/A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H3)
Extremadura	A(H1)/B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B/A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H3)
Galicia <sup>a</sup>			A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B/A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm/B	A(H3)
Murcia <sup>a</sup>			A(H1)pdm	A(H1)pdm/B	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)/B	A(H1)pdm	
Navarra	B/A(H1)	A(H3)	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H3)	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H3)
País Vasco	B/A(H1)	A(H3)	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm	A(H3)
La Rioja	A(H1)/B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)/B	B	A(H3)	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H3)
Ceuta	B	A(H3)/B	A(H1)pdm	B	A(NS)	B/A(H1)pdm	A(H3)	B/A(NS)	A(H1)pdm	A(H3)
Melilla			A(H1)pdm	A(H1)pdm/B	A(H3)	B/A(H1)pdm	A(H3)	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H3)
España	A(H1)/B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H1)pdm/	A(H3)	A(H1)pdm	A(H3)

SVGE = Sistema de Vigilancia de Gripe en España

<sup>a</sup>Murcia y Galicia no tienen una red de vigilancia incorporada al SVGE. Los datos que se muestran en estas filas se han obtenido de los informes autonómicos anuales (<https://www.murciasalud.es/pagina.php?id=283139&tidsec=1074>; <https://www.sergas.es/Saude-publica/Informes-finais-das-tempadas-antiores>)

Legenda: Tipo(subtipo), pdm: cepa de la pandemia de 2009; A(NS): virus tipo A no subtipado. El virus B no ha aparecido identificado por linajes en los informes.

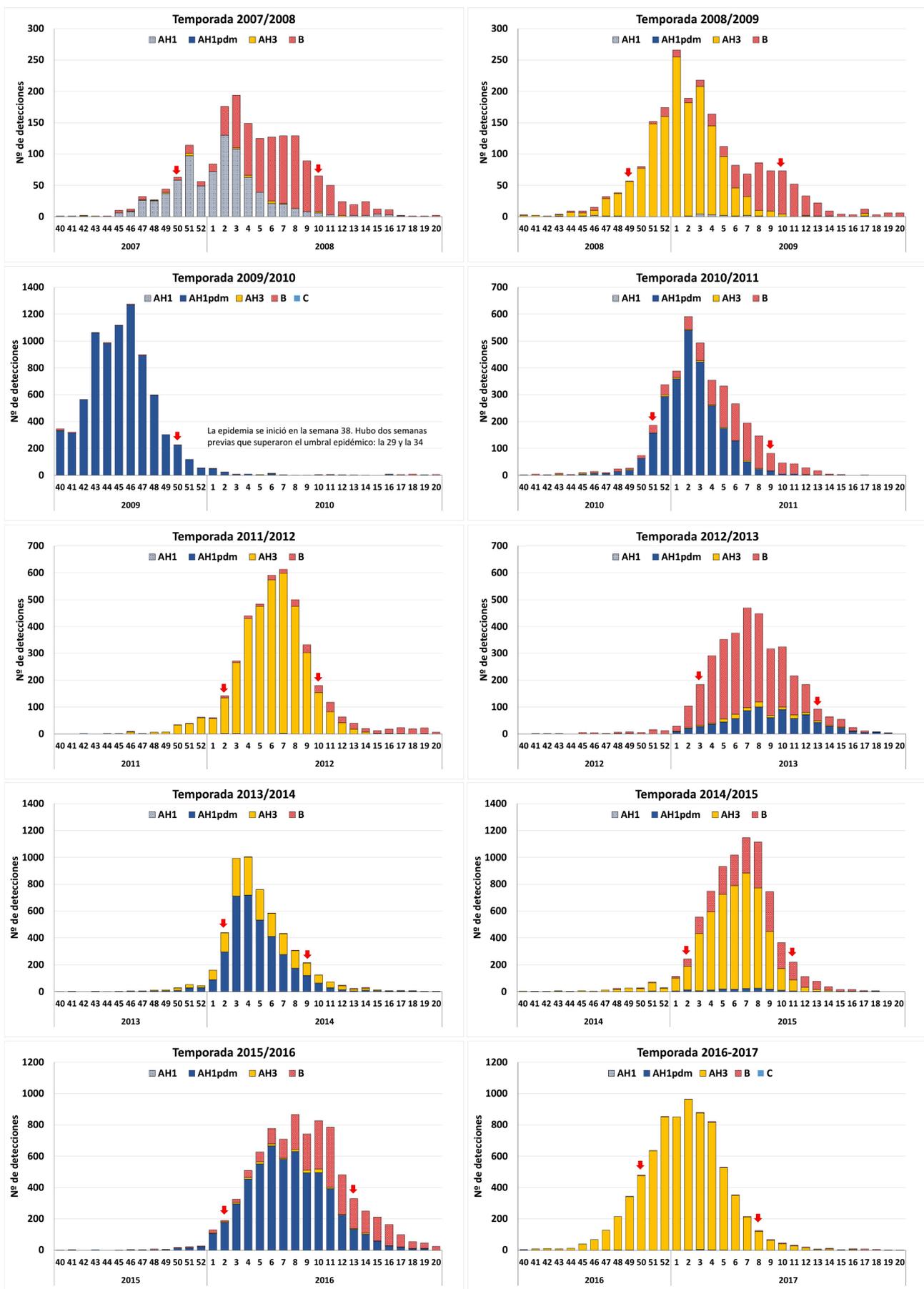
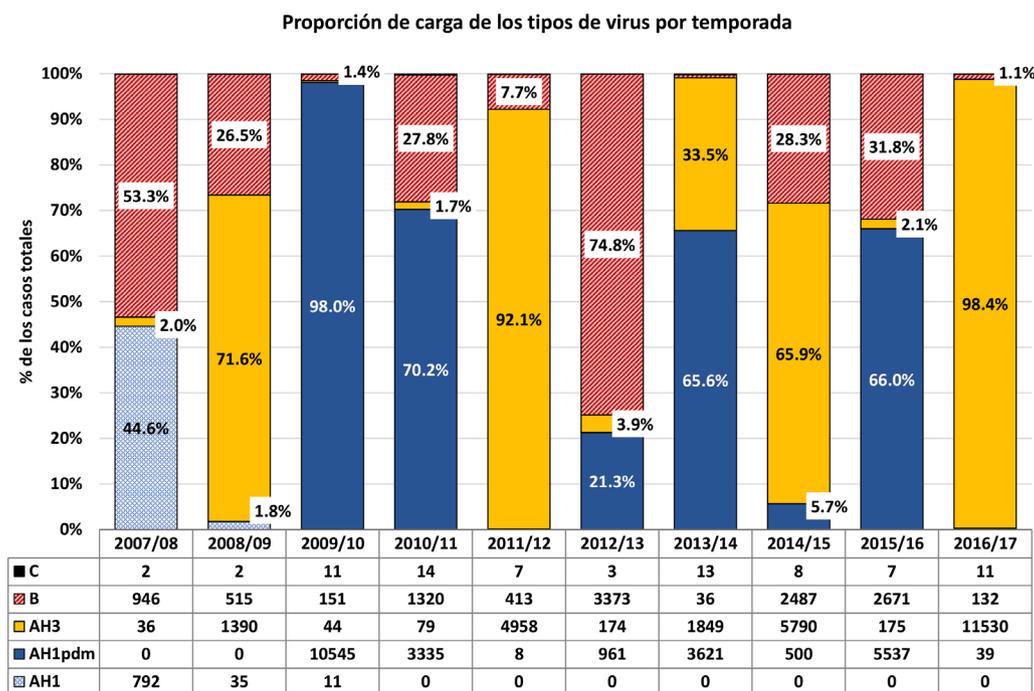


Figura 1 Detecciones de gripe por tipo/subtipo de virus en las temporadas (semana 40 a semana 20) desde 2007 a 2017. Los casos de A no subtipados (ANS) se han asimilado a los subtipos de A caracterizados según su proporción de incidencia en cada temporada. B no se subdivide en linajes por no estar identificados en los informes de la SVGE. No se incluyen las detecciones de C, muy escasas (ver figura 2). AH1pdm: cepa pandémica de AH1 de 2009



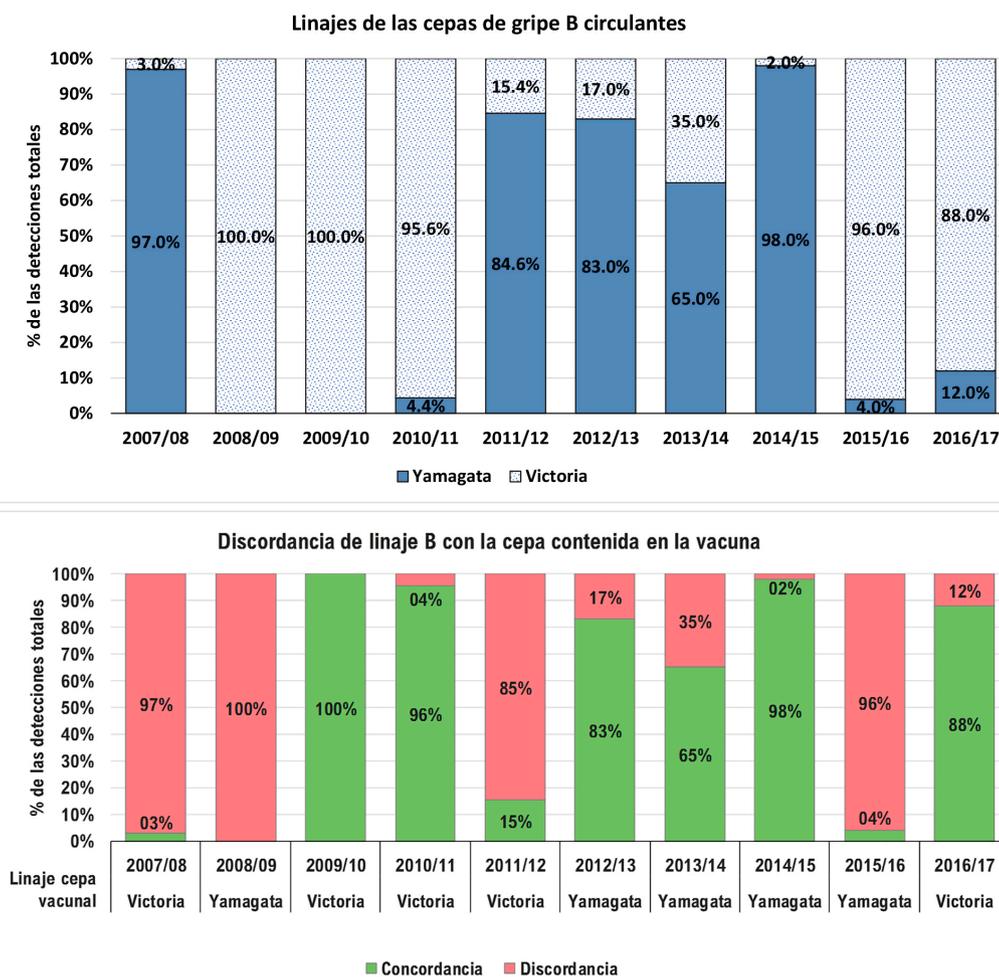
**Figura 2** Proporción de carga de cada tipo/subtipo de virus en cada temporada. En la tabla, el número de detecciones en las temporadas 2009/10 y 2010/11 se han estimado a partir de las detecciones totales del año y los porcentajes de los informes. Los casos de A no subtipados (ANS) se han asimilado a los subtipos de A caracterizados según su proporción de incidencia en cada temporada. Para mayor claridad, solo se etiquetan los bloques que representan al menos un 1%. AH1pdm: cepa pandémica de AH1 de 2009

tipo y subtipo de virus es variable dentro de cada temporada, y su distribución varía con las semanas en cada epidemia. El virus B tuvo una proporción dominante en 2007/08 y 2012/13. En cinco de las diez temporadas, el virus B aparece con mayor presencia en la segunda parte de la epidemia. Este hecho es especialmente apreciable en las últimas semanas de las temporadas 2008/09, 2010/11 y 2015/16. La detección del virus B fue mínima en las temporadas 2013/14 y en la de 2016/17; as epidemias estacionales más cortas.

En la figura 2 se muestra en forma de distribución porcentual cuál ha sido la contribución del virus de la gripe B en el periodo analizado, en relación con el resto de los tipos y subtipos de gripe. Aparece alineada con las detecciones totales durante el periodo estacional de vigilancia epidémica. Representa más de la mitad en la temporada 2007/08 y tres cuartas partes de todos los casos detectados en 2012/13. La mediana de la proporción de casos de gripe B en los últimos 10 años (2007-2017) fue de 27.2% (rango 0.7% [en 2009/10] - 74.8% [en 2012/13]), frente a 18.3% (rango 0.4% [2009/10]-98.4% [2016/17]) de AH3, en ese mismo periodo, y 43.4% (rango 0.2% [2011/12]-98.4% [2009/10]) de AH1N1pdm desde 2009 (año de aparición) a 2017. El subtipo AH1 pre-pandémico ha desaparecido desde la pandemia de 2009 (figura 2). En la información

semanal proporcionada por el SVGE de los datos de detecciones por temporada no hay diferenciación de la gripe B por linajes, por lo que se muestra la información segregada solo de los subtipos de A y el tipo B.

En relación con la distribución por temporada de la proporción de uno u otro linaje de B (figura 3), es la caracterización virológica de cada año (realizada en unos centenares de muestras) lo que permite estimar la distribución aproximada de los linajes de B en cada temporada y su coincidencia o no con el linaje seleccionado para la composición de la vacuna trivalente de cada año. En todas las temporadas analizadas hubo casos confirmados de gripe B y en todas se detectaron casos de gripe B de linaje discordante, exceptuando la temporada pandémica. Aplicando estrictamente el criterio del 75% para asignar discordancia, esta se produjo en 4 de las 10 temporadas. Teniendo en cuenta la incidencia mostrada en la figura 2, en tres de las epidemias estacionales con discordancia (2007/08, 2012/13 y 2015/16) la proporción de detecciones de gripe B supuso más de la tercera parte de los casos totales detectados en la epidemia (53.3%, 74.8% y 31.5%, respectivamente), con una proporción particularmente alta en la temporada 2012/13.



**Figura 3** Linajes de virus B circulantes en cada temporada según la caracterización virológica del SVGE (arriba) y discordancia de linaje de los virus caracterizados respecto al seleccionado en la composición de la vacuna (abajo)

## DISCUSIÓN

Los datos ofrecidos por el sistema más acreditado de vigilancia de gripe en España muestran cómo en todas las temporadas se dan casos producidos por el tipo B y su distribución dista de ser homogénea incluso a nivel nacional. Estas características en el comportamiento de B hacen necesario recopilar la contribución de este virus en las epidemias estacionales de gripe, aspecto para tener en cuenta especialmente por la existencia de vacunas tetravalentes con los dos linajes de virus B. Una de las primeras conclusiones que se extraen de este trabajo es que, tanto en el periodo pandémico como en el postpandémico, se detectan casos clínicos de gripe B en todas las epidemias estacionales. La proporción es importante, y por ello es evidente que el peor escenario es aquel en que el tipo de gripe dominante en la temporada es el B con discordancia del linaje respecto a la vacuna en más del 75%. Esa "tormenta perfecta" para ineficacia vacunal se

observó en la epidemia de 2007/08 (97% discordancia y 53% de gripe B) y en menor medida en la de 2015/16 (96% discordancia y 32% de gripe B), habiéndose comunicado situaciones similares en otros países [2,11,18,19]. Otra epidemia estacional afectada hasta cierto punto por la cocirculación de linajes B, con un destacable alto porcentaje de discordancia y proporción de casos B fue la de 2012/13 (17% discordancia y 75% de gripe B). A este respecto en la temporada 2017/18 (datos no incluidos en este artículo) se ha observado un comportamiento similar con elevada predominancia de B y discordancia importante [20]. Estos datos muestran como, la formulación de las vacunas de gripe tiene una incertidumbre extra en el caso de las vacunas trivalentes. Al menos en una tercera parte de las epidemias se produce una combinación importante de casos de gripe B y discordancia con el linaje vacunal incluido en las vacunas trivalentes. Por otra parte, la gripe B está presente en todas las temporadas y se desconoce de antemano cuál será su prevalencia.

Tabla 2	Conceptos clave
---------	-----------------

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• La gripe B está presente en todas las temporadas y se desconoce de antemano cuál será su prevalencia.</li> <li>• El linaje de B predominante en cada temporada es impredecible. En al menos 1/3 de las epidemias se produce una combinación significativa de alta incidencia de gripe B y discordancia con el linaje de la cepa incluida en las vacunas trivalentes.</li> <li>• La discordancia afecta a la protección que confiere la vacuna trivalente diseñada en cada estación, que contiene una única cepa de uno de los dos linajes, debido a la falta de protección cruzada por las diferencias genéticas de los linajes de B.</li> <li>• Los datos epidemiológicos españoles apoyan los futuros beneficios de una vacuna tetravalente con ambos linajes de virus B.</li> </ul> |
|---|

Existe escasa información compilada sobre la representación de la gripe B, tanto en la literatura nacional como internacional, y en particular si se compara con los estudios sobre gripe A; este hecho ha sido ya señalado por distintos autores [5,23]. El informe *Global Influenza B Study* (GIBS), publicado en 2015, recopiló información de 26 países desde 2000 a 2013. En él se destacaba la consideración que merece este tipo de virus [24], pero la información sobre España no estaba incluida. En este trabajo se aportan más datos compilados, para resumir la contribución del virus B en el conjunto de casos de nuestro país y su participación en la génesis y evolución de las epidemias estacionales de gripe, completando uno previo con datos hasta 2013 [3].

El SVGE es un sistema similar al de otros países europeos y la información recopilada es representativa de la situación nacional, pero ciertos aspectos no ofrecen información en tiempo real ni global. Algunas CCAA. como Galicia y Murcia, vigilan la gripe a nivel autonómico, pero no cuentan con una red acorde con los requisitos del SVGE y por ello no incluyen sus datos en los informes nacionales. Los datos facilitados en la tabla 1 para estas comunidades se extrajeron de sus informes autonómicos; sus datos coinciden en general con los globales a nivel nacional. Es importante señalar que la dominancia de un tipo o subtipo de gripe tiene excepciones geográficas en todas las epidemias estacionales de gripe en España. Este dato realza la importancia sobre la predicción del tipo B. Así en la temporada 2010/11, inmediatamente posterior a la pandémica y con dominancia del subtipo A(H1) en toda España, tres CC.AA. y las ciudades autónomas declararon dominancia también del virus B (tabla 1). Sucedió lo mismo en la epidemia de 2011/12 en La Rioja, con dominancia de B y A(H3) cuando en el resto de España fue A(H3). A destacar que la discordancia de aquella temporada para B fue del 85%.

Una de las debilidades de este trabajo deriva de la menor caracterización de la gripe B en comparación con el subtipado de gripe A. Además, la identificación de los linajes de B, que tiene importancia al analizar la eficacia de la vacuna estacional, se ve limitada por el hecho de disponer únicamente de los datos de caracterización virológica finales, y no de los de las detecciones semanales o anuales, lo cual limita la profundidad de la información presentada.

Este estudio pone de relieve que la carga de enfermedad

causada por virus B es comparable a la de los diferentes subtipos de A y merecedora de ser tenida en cuenta desde la perspectiva de carga de enfermedad. Cuando se examina el conjunto de temporadas aquí recopiladas, dos de ellas previas a la pandemia de AH1N1pdm y siete postpandémicas; la gripe B supuso de mediana el 27,2% de los casos notificados. Este porcentaje es ligeramente superior a la mayoría de países del GIBS [24], en el que se reporta una mediana de 22.6%, y al 23.7% notificado en Francia entre 2003 y 2013 [2]. La información aquí recopilada es de acceso libre en los informes del SVGE (<http://vgripe.isciii.es>), aunque ahí no se presente de forma uniforme y en formato accesible para los profesionales sanitarios más directamente interesados en la detección y vacunación de la gripe estacional.

La aparición de uno u otro linaje B en cada temporada es impredecible, y no es igual aun dentro de la misma geografía española. El virus B al igual que otros microorganismos no reconoce fronteras. La divergencia entre el linaje B formulado para la vacuna trivalente de una temporada y el linaje que finalmente predomina puede sufrir variaciones importantes de un país a otro en incluso, como demuestra este artículo, dentro del mismo país, con consecuencias respecto a la protección que confiere la vacuna [10,17,25]. Se ha descrito aproximadamente un 25% de divergencia entre los países del hemisferio norte [24]. Este fenómeno ha sucedido 4 veces en España en los últimos diez años, si para la discordancia se considera un umbral del 75%, y ha tenido lugar en tres temporadas de las seis en las que el virus de la gripe B fue identificado en más del 25% de los diagnósticos totales de gripe. El linaje Yamagata y el Victoria cocirculan frecuentemente, ya que en esta serie de diez epidemias de gripe (incluida la de aparición pandémica), se ha demostrado circulación de los dos linajes de virus B en ocho de ellas. Dicha cocirculación tiene su importancia, debido a la extraordinaria morbilidad de la gripe estacional. Si se toma como media un 5-10% de afectación de la población en las epidemias estacionales, un 1% de proporción de virus B en la circulación estacional podría suponer entre veinte a cuarenta mil casos para España.

Los datos de nuestro país apoyan la necesidad de valorar la sustitución de las actuales vacunas trivalentes por vacunas tetravalentes [5,11,12,16,25-29] que incluyan dos linajes de B junto con los dos subtipos de A seleccionados por la OMS [30] (tabla 2). En los años estudiados en este trabajo, el virus B fue

identificado en 12.000 de los 61.700 casos informados al SVGE (19,5%), siendo discordante con el incluido en la vacuna trivalente en 4 temporadas. Las vacunas tetravalentes mejoran sustancialmente la probabilidad de protección en los individuos vacunados, limitando la aparición de casos debidos a la impredecibilidad del linaje B o a la cocirculación de ambos linajes.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen los esfuerzos de vigilancia del SVGE, su red de médicos centinela y centros implicados, cuyos datos públicos han servido para realizar esta recopilación y valoración.

## CONFLICTOS DE INTERESES

ROL ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica de Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, y Seqirus. JDD ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica de Sanofi Pasteur y Seqirus. AGM ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica de Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, Merck Sharp and Dohme y Pfizer. FMT y o su institución han recibido honorarios por proyectos de investigación, consultoría y/o ponencias de Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, Merck Sharp and Dohme, Pfizer, Astra, Janssen, Seqirus y Ablynx. CGQ y JMG son empleados de Sanofi Pasteur. BP no tiene conflictos de intereses que declarar. ERM ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica, así como becas de asistencia a congresos de Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, Merck Sharp and Dohme y Pfizer.

## FINANCIACIÓN

Sanofi ha promovido el desarrollo de este trabajo financiando los servicios de medical Writing y facilitando las reuniones entre los autores. Los autores han desarrollado y consensuado el contenido con independencia de la fuente de financiación.

## REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud. Cada año, hasta 650.000 personas mueren por enfermedades respiratorias relacionadas con la gripe estacional [Internet]. 2017 [Último acceso: enero 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/seasonal-flu/es/>.
- Mosnier A, Daviaud I, Casalegno JS, Ruetsch M, Burugorri C, Nau-leau E, et al. Influenza B burden during seasonal influenza epidemics in France. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2017;47(1):11-7. DOI: 10.1016/j.medmal.2016.11.006.
- Eiros-Bouza JM, Perez-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):39-46. PMID: 25690144
- Irving SA, Patel DC, Kieke BA, Donahue JG, Vandermause MF, Shay DK, et al. Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons: 2004-2005 through 2007-2008. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6(1):37-43. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2011.00263.x.
- van de Sandt CE, Bodewes R, Rimmelzwaan GF, de Vries RD. Influenza B viruses: not to be discounted. *Future Microbiol*. 2015;10(9):1447-65. DOI: 10.2217/fmb.15.65.
- Tran D, Vaudry W, Moore D, Bettinger JA, Halperin SA, Scheifele DW, et al. Hospitalization for Influenza A Versus B. *Pediatrics*. 2016;138(3). DOI: 10.1542/peds.2015-4643.
- Organización Mundial de la Salud. Gripe estacional [Internet]2016 [Último acceso: octubre 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.
- Organización Mundial de la Salud. WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccines [Internet]. Ginebra 2018 [Último acceso: febrero 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/#>.
- McCullers JA, Saito T, Iverson AR. Multiple genotypes of influenza B virus circulated between 1979 and 2003. *J Virol*. 2004;78(23):12817-28. DOI: 10.1128/jvi.78.23.12817-12828.2004.
- Tafalla M, Buijssen M, Geets R, Vonk Noordegraaf-Schouten M. A comprehensive review of the epidemiology and disease burden of Influenza B in 9 European countries. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(4):993-1002. DOI: 10.1080/21645515.2015.1111494.
- Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(1):81-8. DOI: 10.4161/hv.8.1.17623.
- Ortiz de Lejarazu Leonardo R, Tamames Gómez S. La gripe y las vacunas frente a la gripe. Presente y futuro. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2014;16:253-8. DOI: 10.4321/S1139-76322014000400013
- DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine*. 2012;31(1):49-57. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.10.084.
- Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 2013;11:153-. DOI: 10.1186/1741-7015-11-153.
- Dos Santos G, Neumeier E, Bekkat-Berkani R. Influenza: Can we cope better with the unpredictable? *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(3):699-708. DOI: 10.1080/21645515.2015.1086047.
- García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(9):2269-77. DOI: 10.1080/21645515.2016.1182275.
- Heikkinen T, Ikonen N, Ziegler T. Impact of influenza B lineage-level mismatch between trivalent seasonal influenza vaccines and circulating viruses, 1999-2012. *Clin Infect Dis*. 2014;59(11):1519-24. DOI: 10.1093/cid/ciu664.
- Rizzo C, Bella A. The impact of influenza virus B in Italy: myth or reality? *J Prev Med Hyg*. 2016;57(1):E23-E7. DOI: PMID: 27346936.

19. Nogueira Castro de Barros E, Cintra O, Rossetto E, Freitas L, Colindres R. Patterns of influenza B circulation in Brazil and its relevance to seasonal vaccine composition. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2016;20(1):81-90. DOI: 10.1016/j.bjid.2015.09.009.
20. Instituto de Salud Carlos III. Sistema de Vigilancia de Gripe en España 2003-2017. Informes semanales y anuales [Internet]. Madrid 2017 [Último acceso: Febrero]. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/inicio.do>.
21. Instituto de Salud Carlos III. Sistema de Vigilancia de Gripe en España. Guía de Procedimientos para la vigilancia de la gripe en España. [Internet] 2014 [Último acceso: Octubre 2017]. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Guia\\_procedimientos\\_vigilancia\\_gripe\\_8octubre2014.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Guia_procedimientos_vigilancia_gripe_8octubre2014.pdf).
22. Instituto de Salud Carlos III. Sistema de Vigilancia de Gripe en España. Información adicional 2017/2018 [Internet] 2017 [Último acceso: Octubre 2017]. Disponible en: [http://vgripe.isciii.es/documentos/20172018/home/Informacion\\_adicional\\_SVGE\\_temporada\\_2017-2018.pdf](http://vgripe.isciii.es/documentos/20172018/home/Informacion_adicional_SVGE_temporada_2017-2018.pdf).
23. Paul Glezen W, Schmier JK, Kuehn CM, Ryan KJ, Oxford J. The burden of influenza B: a structured literature review. *Am J Public Health*. 2013;103(3):e43-51. DOI: 10.2105/ajph.2012.301137.
24. Caini S, Huang QS, Ciblak MA, Kuszniierz 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 Suppl 1:3-12. DOI: 10.1111/irv.12319.
25. Mosnier A, Caini S, Daviaud I, Bensoussan JL, Stoll-Keller F, Bui TT, et al. Ten influenza seasons in France: distribution and timing of influenza A and B circulation, 2003-2013. *BMC Infect Dis*. 2015;15:357. DOI: 10.1186/s12879-015-1056-z.
26. Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine*. 2010;28 Suppl 4:D45-53. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.08.028.
27. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017-18 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2017;66(2):1-20. DOI: 10.15585/mmwr.rr6602a1.
28. Uhart M, Bricout H, Clay E, Llargeron N. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(9):2259-68. DOI: 10.1080/21645515.2016.1180490.
29. Van Bellinghen LA, Meier G, Van Vlaenderen I. The potential cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in elderly people and clinical risk groups in the UK: a lifetime multi-cohort model. *PLoS One*. 2014;9(6):e98437. DOI: 10.1371/journal.pone.0098437.
30. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Vacuna tetravalente contra la influenza [Internet]. 2017. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/protect/vaccine/quadrivalent.htm?mobile=nocontent>.