



## El año que “no tuvimos” gripe

R. Ortiz de Lejarazu Leonardo, I. Sanz Muñoz

Centro Nacional de Gripe de Valladolid (GISRS WHO Network)

### Introducción

Según los datos de la Organización Mundial de la salud (OMS), la gripe estacional epidémica es una enfermedad que infecta anualmente, a nivel mundial, un número de personas equiparable a la población de China, causa la hospitalización de una población similar a la de la Comunidad Autónoma de Madrid y, dependiendo de los años, es responsable de la muerte del equivalente de habitantes de ciudades, como Zaragoza o Sevilla<sup>(1)</sup>.

El impacto poblacional de las epidemias estacionales de gripe es sobradamente conocido, de tal manera que debe considerarse como una enfermedad vírica infecciosa de incidencia elevada en niños, adolescentes y jóvenes, con desproporcionada gravedad y hospitalización centrada en los extremos de la vida. Los casos graves ocurren, sobre todo, en ancianos por encima de 70 años y en población pediátrica por debajo de los 5 años. Su mortalidad, sin embargo, se circunscribe fundamentalmente a los ancianos y a las personas vulnerables por otras patologías. Anualmente, fallecen niños por gripe en España y, aunque la mortalidad por esta enfermedad no recae de manera principal en la pobla-

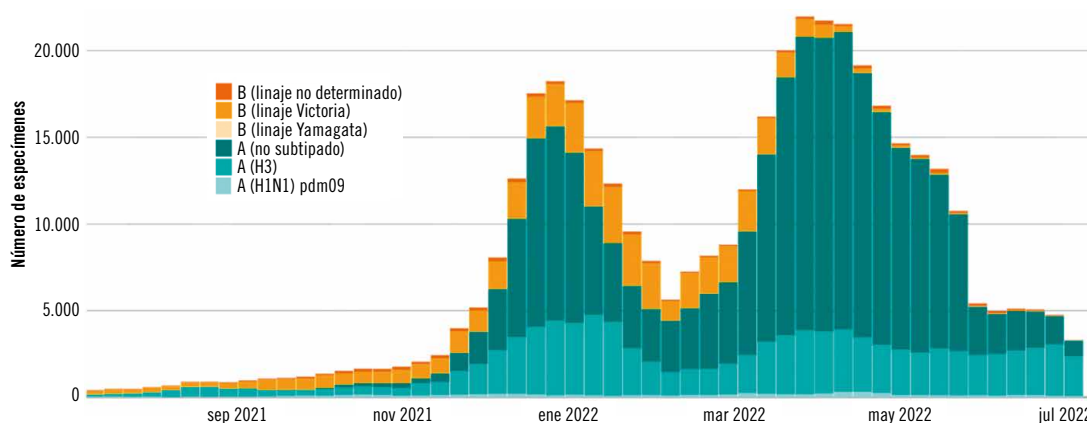
ción pediátrica, cuando ocurre se reporta principalmente por debajo de los 2 años. En la población pediátrica, la gripe grave que requiere hospitalización ocurre tanto en niños sanos como aquellos que tienen patologías crónicas<sup>(2,3)</sup>.

La enfermedad COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, aparecido en noviembre de 2019 en Wuhan (China), fue declarada enfermedad pandémica por la OMS el 11 de marzo de 2020<sup>(4)</sup>. Rápidamente, se identificaron casos en Italia, Alemania, Francia, España, el resto de Europa y EE.UU. a principios de 2020, que obligaron a la aplicación de medidas generalizadas de distanciamiento social para reducir la propagación del virus, incluida la limitación de movimientos, prohibición de reuniones masivas, cancelación de actos y eventos multitudinarios, cierre de escuelas, colegios y universidades, uso generalizado y obligatorio de mascarillas, así como otras medidas para disminuir interacciones sociales<sup>(5)</sup>. Entre dichas medidas, denominadas intervenciones no farmacológicas (INF), destacó el estricto y prolongado confinamiento que determinaron distintos países, incluido España, para contener la extensión de la COVID-19. Estas INF afectaron no solo a la transmisión

de SARS-CoV-2, sino también a la de otras infecciones respiratorias y, muy especialmente, a las causadas por virus respiratorios de marcada estacionalidad, como el virus respiratorio sincitial (VRS), la gripe y otros coronavirus endémicos. En este artículo revisaremos las posibles causas de ese fenómeno en el caso de la gripe, así como la descripción de las temporadas de gripe durante la pandemia en España en comparación con algunos países.

### Causas que pueden alterar el perfil de las epidemias anuales de gripe

Diferentes artículos publicados recientemente, contemplaron la posibilidad de que la pandemia de COVID-19 y, sobre todo, las medidas de INF para limitar su extensión, tuvieran un efecto colateral asociado en la epidemiología de otros virus respiratorios<sup>(5,6)</sup>. En el caso específico de la gripe, así parece haber sido a tenor de los datos globales de vigilancia, que han mostrado dos temporadas atípicas durante la pandemia; la primera en 2020-2021, sin prácticamente circulación a nivel global; y una segunda en 2021-2022, recuperando valores que



**Figura 1.** Número de muestras positivas semanales para gripe a nivel mundial durante la temporada 2021-2022. Perfil epidémico en forma de M con una circulación dominante del subtipo A(H3N2) y escasa circulación de gripe B<sup>(7)</sup> (FluNet, OMS).

aún están lejos de la normalidad, mostrando un perfil bimodal con un primer pico en enero de 2022 y otro en abril de 2022 del mismo año, de mayor entidad que el primero (Fig. 1).

El efecto pandémico sobre la estacionalidad e incidencia gripal se explica fundamentalmente basándose, entre otros factores: en las INF, la evanescencia inmune y los fenómenos de interferencia vírica.

### Medidas no farmacológicas

Las medidas de distanciamiento social, pero especialmente el confinamiento de la población, el cierre de colegios y la supresión de eventos multitudinarios, han demostrado un efecto disruptivo importante del perfil y la temporalidad habitual epidémica de los virus respiratorios, sobre todo de aquellos en los que su estacionalidad depende de forma importante del papel que juega la población pediátrica en el desarrollo de las ondas epidémicas anuales. Este aspecto es especialmente importante para: VRS, gripe, metapneumovirus y virus parainfluenza (sobre todo el tipo 3)<sup>(6)</sup>.

Las epidemias de gripe precisan de manera especial para su comienzo, extensión y desarrollo, del concurso de los niños. Ello está motivado, porque estos excretan virus de la gripe durante más tiempo que los adultos infectados y con mayores cargas virales en sus secreciones respiratorias, lo que les convierte en vectores muy importantes de la infección<sup>(3,8)</sup>.

El mantenimiento de todas las medidas de distanciamiento social, sumadas a las no farmacológicas, impide o dificulta la exposición a virus respiratorios. Este hecho es particularmente importante en la gripe, en la que los niños constituyen cada año la población con más altas incidencias de enfermedad a lo largo de la epidemia anual. Por otra parte, la reducción del tráfico internacional, que permite “viajar” a los virus de un país a otro, junto con el largo confinamiento de los niños en 2020, tuvo como consecuencia una bajísima incidencia de gripe estacional en todo el mundo con la excepción de China, en donde las INF se levantaron antes, observándose una epidemia anual de gripe causada exclusivamente por el virus tipo B de gripe<sup>(9)</sup>.

En los EE.UU., también se observó una marcada disminución de la actividad gripal en muchos lugares después

de la institución de las INF frente a la COVID-19. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los EE.UU. detectaron, como la mayoría de países, una mínima actividad gripal durante la temporada de 2020-2021.

### Evanescencia inmune

Otro aspecto a considerar, es la evanescencia de la inmunidad frente a algunos virus con el paso del tiempo y sin el refuerzo de las infecciones naturales que tienen lugar periódicamente en la estación fría, hasta el desarrollo de una inmunidad completa o al menos más robusta. El VRS es un excelente ejemplo de esta circunstancia, ya que la refractariedad frente a la enfermedad grave aumenta con la edad, la maduración del sistema inmune y las infecciones repetidas por un virus que no cambia, pero que tiene mecanismos particulares de evasión inmune.

Las epidemias anuales de gripe infectan cada temporada aproximadamente a uno de cada diez adultos y a tres de cada diez niños. No todos los casos de infección son sintomáticos, estimándose que aproximadamente el 75-77% de los casos no muestran síntomas o estos son muy leves<sup>(10)</sup>. Sin embargo, el efecto de estas infecciones silenciosas contribuye de forma importante al refuerzo inmune natural frente a la infección, mientras la deriva genética y antigénica del virus no aleje demasiado dichas infecciones más diferenciadas antigénicamente de otros virus gripales epidémicos.

En la población pediátrica, existe una importante proporción de individuos inmunológicamente *naïve* frente a muchas infecciones respiratorias y, particularmente, frente a la gripe. Esto es especialmente relevante durante los dos primeros años de vida, ya que durante esta etapa, solo el 50% de los niños, muestran anticuerpos frente a los virus de gripe A y, en mucha menos proporción, frente a los B<sup>(11)</sup>. A estas edades, se producen las primoinfecciones por los distintos tipos (A y B) y subtipos (H1, H3), que marcarán la futura respuesta inmune del individuo, en lo que se denomina “huella inmunológica” o “*immune imprinting*”<sup>(12,13)</sup>. Una población pediátrica sin vacunar de gripe y sin infecciones gripales durante una o dos temporadas consecutivas, conforma una cohorte importante de población para las

siguientes ondas epidémicas, de consecuencias imprevisibles.

Por otra parte, en personas adultas o mayores, se ha estimado que, tras la vacunación de gripe, se produce una pérdida gradual y apreciable de la eficacia vacunal (EV) observada en el trascurso del tiempo a partir de la vacunación anual. Se ha estimado que el descenso de EV para evitar una infección confirmada por el laboratorio, sería de alrededor de un 7% por mes para la gripe A del subtipo H3 y para la gripe tipo B, siendo algo mayor para la gripe A del subtipo H1pdm (entre un 6-11%)<sup>(14)</sup>. Dicho descenso de EV frente a la infección, es paralelo con un descenso de la EV para evitar la hospitalización, que se ha estimado en un 8-9% al mes en sujetos adultos y algo mayor en personas mayores, en las que la pérdida de EV para evitar hospitalización puede ser del 10-11% mensual<sup>(15)</sup>.

### Interferencia vírica

El concepto de interferencia vírica implica una restricción de la multiplicación y difusión de un determinado virus, debido a la circulación e infección previa de otro virus de distinta taxonomía. En algunos casos, la coexistencia de dos virus de familias diferentes en un único hospedador, puede dar lugar a un fenómeno de competitividad por el mismo recurso biológico, originando que uno de los dos virus desplace al otro. Este fenómeno puede suceder por varios motivos; en el caso de la gripe y el SARS-CoV-2, está muy relacionado con la expresión de interferón durante la infección viral<sup>(16)</sup>. La infección por diversos virus respiratorios produce la liberación de diversos tipos de interferón tras la activación de la respuesta inmune innata. Esta liberación temprana de interferón y otras citoquinas antivirales limitan posteriormente la infección de otros virus, por tanto, evitan en gran medida, las superinfecciones víricas. Esto es especialmente evidenciable si el segundo virus es muy susceptible a los mediadores inmunes que se hayan liberado durante la primera infección.

Existen además otros mecanismos implicados, relacionados con la inmunidad celular. Por ejemplo, el bloqueo o la reducción de los receptores celulares y la competición por los recursos de replicación celulares son también mecanismos que limitan la infección por dos virus diferentes. Algunos experimentos

*in vitro* han demostrado que la infección de células MDCK con VRS tras la infección por gripe, origina una competitividad por el mecanismo intracelular de síntesis proteica que limita, en gran manera, la replicación intracelular del VRS y su extensión a otras células<sup>(17)</sup>.

La interferencia viral entre diferentes virus respiratorios se ha postulado y documentado entre algunos de ellos (p. ej., rinovirus y gripe). Distintos artículos, durante esta pandemia, han apuntado dicha posibilidad entre el SARS-CoV-2 y los virus de la gripe. Aunque los reportes de gripe durante la pandemia de COVID-19 no han reunido evidencia conclusiva suficiente a este respecto, la descripción observada de las dos últimas epidemias de gripe, pero sobre todo la última de 2021-2022, así parecen sugerirlo.

## Descripción de la epidemia estacional de gripe en España y otros países

La incidencia de gripe en la temporada de 2020-2021 fue la menor durante el siglo XXI y también en los últimos cincuenta años del siglo XX. En los registros del Centro Nacional de Gripe de Valladolid, solo en el año 2000-2001 hubo una incidencia más baja de lo habitual, pero aun así esta fue superior a la de 2020-21. Sin embargo, ese panorama epidémico de actividad mínima se ha modificado en la última temporada 2021-2022.

### Temporada de gripe estacional 2021-2022 en España

La epidemia 2021-2022 en España, se ha caracterizado por una circulación bimodal, centrándose un primer pico en los meses de noviembre de 2021 a enero

de 2022, y un segundo ascenso durante los meses de marzo a julio de 2022. La epidemia de esta temporada ha sido causada fundamentalmente por el subtipo A(H3N2), y solo se han documentado un número muy bajo de casos causados por el subtipo A(H1N1)pdm09 y gripe B del linaje Victoria (Fig. 2).

El patrón en forma de M con gran espacio temporal del periodo intermedio, es totalmente inusual en la gripe. En ocasiones se ha observado, cuando el inicio de la epidemia ha sido muy temprano y se interrumpe bruscamente por el cierre de colegios y universidades durante las vacaciones navideñas. Como se ha comentado antes, los niños y los jóvenes son los principales transmisores de la gripe; la suspensión de su actividad académica reduce la incidencia y, su reanudación tras las vacaciones, hace que se reinicie la epidemia. Sin embargo, el patrón bimodal con un espacio tan amplio intermedio, observado durante la temporada 2021-2022, puede estar causado por factores diferentes que se expondrán a continuación.

En primer lugar, la aparición de la variante Ómicron justo antes de las navidades y la rápida difusión mostrada, podría haber disminuido la capacidad de identificación de casos de gripe durante el periodo vacacional invernal. Los médicos y pediatras de Atención Primaria sufrieron, de nuevo, un aluvión de casos de COVID-19 durante ese periodo y es probable que se resintieran los mecanismos y recursos de vigilancia epidemiológica, basada en redes para vigilar gripe y otras viriasis respiratorias. De hecho, esto fue especialmente visible, en los informes semanales de vigilancia epidemiológica, ya que el número de muestras recibidas durante el periodo de la onda Ómicron fue significativamente

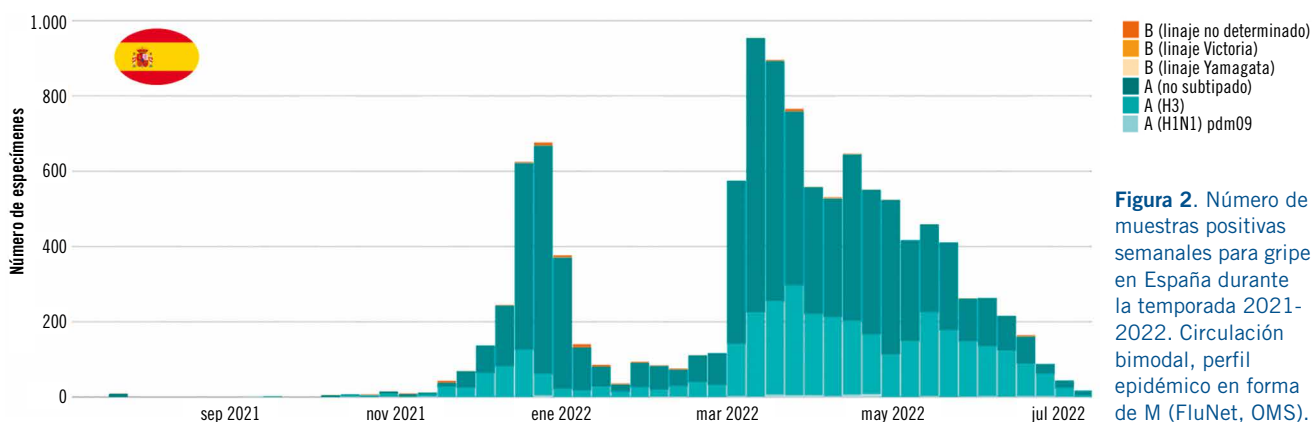
más bajo que en semanas anteriores. Por tanto, un menor número de muestras equivale a menor probabilidad de diagnóstico etiológico y menor capacidad de vigilancia.

En segundo lugar, la interferencia viral podría haber estado detrás también de esta caída del número de casos de gripe tras la subida de la onda pandémica de la variante Ómicron. Los datos publicados de vida real muestran que la detección de coinfecciones entre SARS-CoV-2 y gripe está en torno al 3% de los casos de COVID-19, asociados a cuadros de mayor gravedad o a necesidad de ventilación mecánica<sup>(18)</sup>. Otros estudios realizados en modelos animales, han observado que la coinfección de ambos virus respiratorios (SARS-CoV-2 y gripe) produce títulos menores del virus de la gripe que los controles infectados solo con gripe<sup>(19)</sup>, lo cual podría indicar una limitada capacidad de difusión de los virus gripales por aumento de individuos previamente infectados con la variante Ómicron.

### Temporada de gripe estacional 2021-2022 en otros países

La temporada de gripe 2021-2022 en Europa ha seguido comportamientos distintos entre diferentes países, mostrando diferentes perfiles de la onda estacional de gripe.

Tanto en Portugal como en Italia, la circulación de la gripe se ha reportado entre los meses de marzo y julio, con un pico epidémico durante el mes de abril y sin el perfil bimodal mostrado en España. En Francia, la epidemia de gripe ha mostrado su pico epidémico en el mes de abril, pero la circulación ha sido más extendida, observándose dos picos epidémicos, aunque el primero mucho menos evidente que el obser-



**Figura 2.** Número de muestras positivas semanales para gripe en España durante la temporada 2021-2022. Circulación bimodal, perfil epidémico en forma de M (FluNet, OMS).

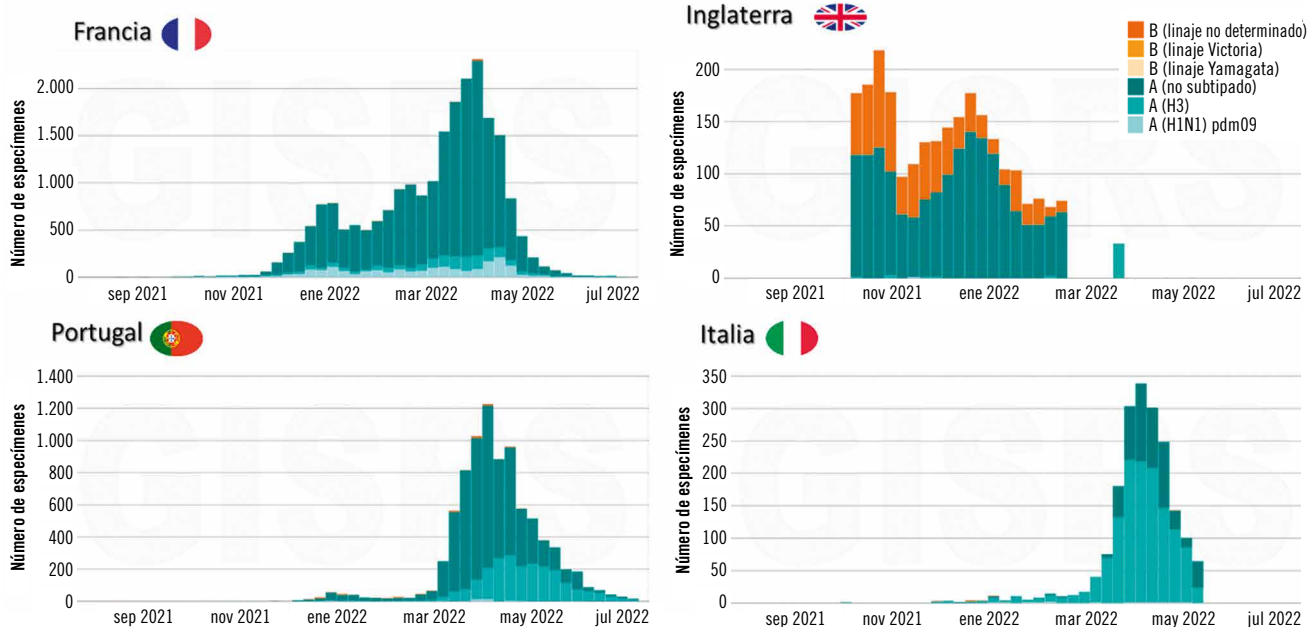


Figura 3. Número de muestras positivas semanales para gripe en Francia, Inglaterra, Portugal e Italia en la temporada 2021-2022 (FluNet, OMS).

vado en España. En estos tres países, al igual que en España, la práctica totalidad de los casos identificados han sido de gripe A, del subtipo H3N2, con algún caso esporádico y anecdótico del subtipo A(H1N1)pdm09 y de gripe B. Por contra, se han observado diferencias entre estos tres países en el número absoluto de muestras semanales, identificadas y confirmadas para gripe, siendo mucho más elevadas las cifras, tanto en Francia como en Portugal y España con respecto a Italia, que reporta cifras menores (Fig. 3).

En Inglaterra, el número de detecciones gripales durante la temporada

2021-2022 ha sido bastante más bajo que lo habitual para este país y, además, ha mostrado un perfil epidémico bimodal diferente a otros países europeos. Por un lado, tanto la gripe A como la gripe B fueron coprotagonistas durante esta temporada con una prevalencia del 70-30%, respectivamente. Por otra parte, el número de detecciones mostró un primer pico en noviembre de 2021, para descender abruptamente cuatro semanas después. Tras una fase de ascenso, típicamente epidémica, se observa un segundo pico de menor magnitud en febrero, y casos positivos de gripe hasta marzo de

2022, en que se detienen las notificaciones. Pasado ese momento, no se han comunicado a FluNet (OMS) más muestras positivas de dicho país (Fig. 3); en general, las detecciones positivas semanales de gripe en UK están en un rango inferior al de España y Francia.

Otros países fuera de la Unión Europea con sistemas de vigilancia consolidados han observado un comportamiento de la gripe en 2021-2022 similar al registrado en España. En EE.UU., se observó que la detección de casos siguió un perfil bimodal en M, con la aparición de dos picos epidémicos: el primero en enero de 2022 y tras un descenso importante de la incidencia, un segundo más amplio en abril y mayo<sup>(20)</sup>. En otras partes del mundo, este comportamiento ha tenido importantes diferencias.

En China, la circulación gripal comenzó muy pronto y, desde septiembre de 2021, se comenzaron a detectar casos de gripe B del linaje Victoria (Fig. 4), que hicieron un acmé de casos en enero de 2022. Esta epidemia tuvo un perfil bimodal en M, pero sorprende que, tras la finalización del primer pico

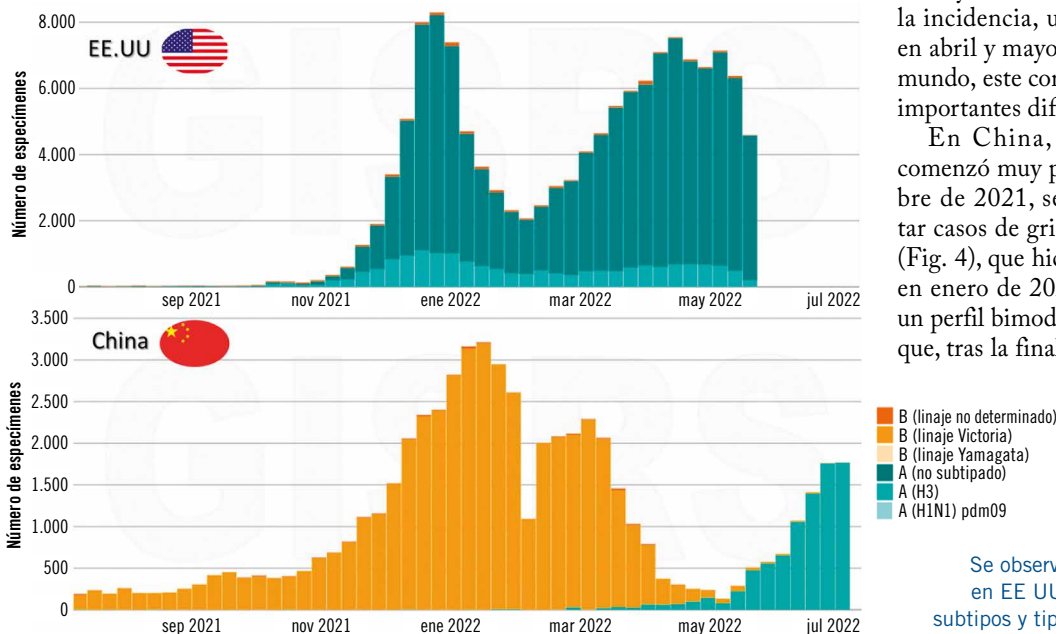
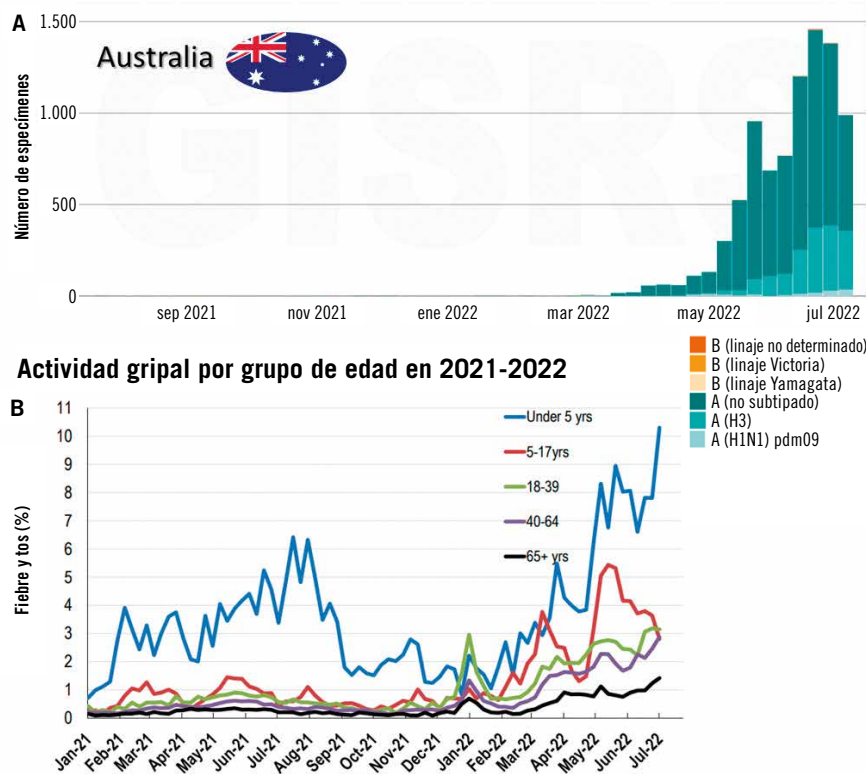


Figura 4. Número de muestras positivas semanales para gripe en EE.UU. y China en la temporada 2021-2022.

Se observa una circulación gripal bimodal en EE.UU. y en China con distintos subtipos y tipos dominantes de gripe<sup>(7)</sup>.



**Figura 5.** A. Número de muestras positivas semanales para gripe en Australia durante la temporada 2022 (FluNet, OMS). B. Incidencia de patología compatible con gripe por grupos etarios en Australia<sup>(22)</sup>.

epidémico exclusivo de B en el mes de mayo de 2022, comenzara una segunda onda epidémica de gripe A, causada por virus del subtipo H3N2. La circulación exclusiva de gripe B en China, cuando en el resto de países había circulado mayoritariamente A(H3N2), demuestra que el extraordinario cierre de fronteras, establecido por este país durante el primer año de la pandemia, ha sido eficaz para evitar la entrada de otros virus gripales que no estuvieran circulando previamente entre su población. La apertura de fronteras en 2022, permitió que la entrada de nuevos subtipos gripales generase una nueva circulación epidémica excepcional en el mes de julio, sin solución de continuidad con la anterior onda de B.

Merece especial atención en este año en “*que no tuvimos gripe*”, detenerse a observar la evolución epidémica de la estación gripal en Australia; ya que, al ser un país del hemisferio sur, el comportamiento durante su invierno austral en 2022 puede anticipar algo de lo que pueda ocurrir en el invierno de los países del hemisferio norte durante la estación gripal 2022-2023.

En Australia, comenzaron a detectarse virus gripales del subtipo A(H3N2) a finales de marzo de 2022, adelantán-

dose hasta ocho semanas el inicio de la onda estacional de gripe con respecto a lo habitual. De hecho, el número de notificaciones de virus de gripe confirmados en laboratorio mostró un pico durante el comienzo de junio, siendo este más elevado de lo habitual<sup>(21)</sup>. Otro de los aspectos más destacables de la epidemia actual de gripe en Australia, además de su elevada intensidad y precocidad, es la gran incidencia que está teniendo en niños menores de 5 años, lo que puede observarse fácilmente cuando se manejan los datos referentes al número de casos de patología compatible con síndrome gripal por grupo de edad (Fig. 5)<sup>(22)</sup>.

### Reflexiones generales sobre la evolución epidémica de la gripe

Tras dos años de pandemia de COVID-19, en los que se ha modificado sustancialmente la circulación de casi todos los virus respiratorios, los virus gripales han regresado a la circulación durante la temporada 2021-2022, aunque con una intensidad menor a las epidemias previas al 2020. Los datos reportados muestran variaciones importantes en los años 2020 y 2022, en casi todos los

países con sistemas de vigilancia sólidos. Las cifras de detección de virus gripales y de incidencia de síndrome gripal contrastan mucho entre las dos temporadas ocurridas durante la pandemia, habiendo sido prácticamente nulas las infecciones de gripe durante 2020-2021, y recuperándose cierta normalidad, pero lejos de la habitual, durante la estación 2021-2022.

La epidemia de gripe durante 2021-2022, aunque haya sido de baja intensidad, ha sido de una duración extraordinaria, que ha supuesto agravar la presión asistencial y hospitalaria tras la onda Ómicron de COVID-19. En España parece no haber habido gripe para los medios de comunicación, que acuñaron la cantinela que da título a este artículo. Sin embargo, se ha reflejado una actividad constante, aunque menor que en pre-pandemia, en los medios especializados a través de las comunicaciones a la OMS (FluNet), desde los Centros Nacionales de Gripe y por parte de otros sistemas de vigilancia especializados o generalistas. Estos hechos enfatizan la necesidad de extremar la vigilancia de gripe, incluso en tiempos de tribulación pandémica, como ha sido apuntado mediante todos los medios académicos o científicos posibles<sup>(23)</sup>.

Los principales problemas de la vigilancia gripal, durante estos dos años pandémicos, han sido la disrupción sanitaria, debido a la situación COVID-19 y la carga asistencial de las redes centinela y hospitalarias que han incidido de forma negativa, alterando y reduciendo los protocolos de vigilancia epidémica de la gripe. En segundo lugar, el cambio de protocolos y la ampliación de la vigilancia a otras Infecciones Respiratorias Agudas (IRAs), incluida la gripe y la COVID-19, de algunos sistemas europeos sin las modificaciones pertinentes de personal y medios materiales, han hecho el resto.

En este sentido, países como España o Alemania, dentro de la Región Europea, han optado por cambiar la vigilancia de gripe a la de IRAs, intentando readaptar sus sistemas de vigilancia gripal a la nueva situación pandémica. Otros países como Inglaterra, Francia u Holanda, siguen centrando su vigilancia en el síndrome gripal, aunque incluyan también, en mayor o menor medida, casos de IRAs<sup>(24)</sup>. En el caso de España, este nuevo paradigma de vigilancia, si bien es

una aproximación interesante que podrá producir datos relevantes sobre algunos virus respiratorios en el futuro, no debe arrinconar a un lado los elementos establecidos durante muchos años para la vigilancia de gripe y, sobre todo, debe hacerse paulatinamente con consenso científico y epidemiológico previo entre los actores que participan en la vigilancia. Sin estas premisas, se tienen datos menos precisos de la circulación gripal, pudiendo redundar negativamente en algunos aspectos cruciales como: la selección de cepas para las vacunas estacionales<sup>(23)</sup> o datos finos poblacionales de gravedad, ingresos hospitalarios, mortalidad por grupos etarios, etc. Sirva de ejemplo, que el nuevo sistema de vigilancia de IRAs, tras dos años de funcionamiento, no ha conseguido todavía ofrecer cifras completas y homogéneas de todas las CC.AA. españolas. La declaración de Zaragoza contempla la mejora de alguno de estos puntos en su documento de exposición<sup>(25)</sup>.

Estos problemas no han sido exclusivos de España, ya que los gráficos de identificaciones virológicas comentados en este artículo han mostrado que el comportamiento de la gripe y, por tanto, la forma en la que se ha podido vigilar, ha podido experimentar dificultades parecidas en otros territorios.

El perfil epidémico de la temporada 2021-2022 de la gripe en España y en el mundo es único, desde que se tiene vigilancia sistematizada con protocolos internacionales regulados, consensuados y aceptados. Nunca, en los últimos 50 años, había existido una temporada gripal tan larga (más de cuatro meses de duración), en la que se hayan registrado ingresos hospitalarios y defunciones por gripe confirmada por laboratorio en las semanas posteriores al periodo de vigilancia establecido por la OMS que finaliza en mayo (semana 40 de un año a la 20 del siguiente). Por otro lado, el predominio de cepas A(H3N2) sin apenas circulación de gripe B ni A(H1N1) pdm09 explica la repercusión y la carga hospitalaria, ya que es de sobra conocido que el subtipo H3 de la gripe A es especialmente grave en las personas nacidas antes de 1957<sup>(26)</sup>. Este grupo poblacional responde peor a las infecciones por el subtipo H3, debido a que sufrió su primo-infección gripal por el subtipo H1 de la gripe A y al fenómeno de huella inmune descrito al inicio<sup>(12)</sup>.

El perfil de la epidemia 2021-2022 también ha sido peculiar. Además de su larga duración en el tiempo, se ha observado un perfil bimodal con dos picos, separados por más de 5-8 semanas entre el acmé de uno y otro, causados por el mismo subtipo A(H3N2) de virus. Esta segunda circunstancia también representa una característica epidémica excepcional. En general, cada cierto número de años se observa un perfil epidémico estacional con forma de M (bimodal), debido generalmente a la brusca interrupción de la asistencia a colegios y universidades, cuando el inicio de la gripe es anterior a las vacaciones de navidad. En otras ocasiones, su aparición obedece a la circulación y dominancia de dos tipos o subtipos diferentes de virus de la gripe, en momentos distintos de la misma estación gripal, que puede acompañarse de dos picos diferenciados de gripe. Sin embargo, dicho perfil en M, cuando se ha observado en temporadas precedentes, ha estado separado por un periodo no mayor de tres semanas entre ambos picos.

En el hemisferio norte, el inicio de la circulación de virus gripal 2021-2022 ha coincidido en el tiempo con la difusión mundial de la variante Ómicron del SARS-CoV-2, tras su aparición inicial en Sudáfrica<sup>(27)</sup>. Este hecho plantea la hipótesis de una posible interferencia entre los dos virus. Llama la atención que, tras una subida muy precoz que se observa, tanto en EE.UU. como en Inglaterra, España y algunos otros países en menor grado, la curva de detecciones desciende bruscamente coincidiendo con el periodo posterior a la onda producida fundamentalmente por las variantes Delta y Ómicron. Cinco o seis semanas más tarde, la gripe reaparece y dibuja un perfil típico de ascenso brusco de casos y descenso mucho más lento en el tiempo, característica de la mayoría de estaciones gripales, producidas fundamentalmente por un solo tipo de virus.

Como se postula en un artículo publicado en 2021<sup>(5)</sup>, la ausencia consecutiva de circulación de gripe, en dos años seguidos, es un evento que pocas veces se ha podido estudiar. En dicho trabajo se advertía que asistir a más de una temporada con baja actividad de gripe, podría conllevar la aparición de futuras epidemias de mayor intensidad, de aparición más temprana o de mayor duración. Si bien, estos tres preceptos no han sucedido a la vez en España durante la temporada 2021-2022,

sí ha tenido lugar una epidemia de mayor duración (la más larga conocida) y, aunque no haya empezado mucho antes, ni haya sido especialmente intensa, los datos del verano de 2022 en Australia muestran que otros países sí han registrado esas tres características. La gripe ha demostrado en estas dos temporadas, que puede perder la estacionalidad durante un año, pero no durante dos. Este año se ha registrado una epidemia de gripe estacional de un perfil y forma distinta a la habitual, pero fácilmente identificable como tal. La pandemia de COVID-19 supone una oportunidad también para explorar sus consecuencias sobre otras infecciones respiratorias víricas o bacterianas menos conocidas que la gripe.

Todos esos hechos refuerzan la importancia de estudiar la evanescencia inmune frente a virus respiratorios en cualquier tipo de población. Este es un problema pendiente de solucionar al que el ejemplo de las vacunas de COVID-19 ha puesto otra vez sobre la mesa de la actualidad científica. La única forma que tiene la población de mantener la inmunidad frente a la gripe en niveles que protejan frente a los parámetros que deben usarse para medir la eficacia de las medidas profilácticas (prevención de enfermedad grave, hospitalización, ingreso en UCI y defunción), es mediante la vacunación estacional de gripe, una medida que no debe olvidarse, aunque el virus no esté presente. A este respecto, se debe hacer especial hincapié en las recientes recomendaciones de la CAV-AEP sobre la recomendación de vacunar a todos los niños menores de 5 años<sup>(28)</sup>, en consonancia con las formuladas por la OMS hace más de 13 años en su *Position Paper*, reformuladas en mayo de 2022, enfatizando de nuevo la vacunación de este grupo de edad<sup>(29)</sup>.

Aunque las epidemias estacionales de gripe son importantes para los médicos de adultos, lo son mucho más para los médicos pediatras y, especialmente, los involucrados en el área de Atención Primaria, ya que sobre ellos recae la principal carga asistencial de las epidemias de gripe y el reto del diagnóstico clínico y manejo de los casos. Los niños menores de 2 años podrían tener una mayor incidencia tras una temporada sin gripe estacional, y otra con un perfil atípico; ya que, al aumentar la probabilidad de no haber sido expuestos a una infección natural, pueden constituir una población

en la que se produzca una difusión más intensa del virus, y ello se traduzca en mayores ingresos hospitalarios de niños e incluso más defunciones pediátricas.

## Conclusiones

Las medidas adoptadas durante la pandemia de COVID-19 han tenido un efecto mundial sobre las epidemias anuales de gripe, tanto del hemisferio norte como del sur, con una incidencia de gripe mínima durante el primer invierno 2020-21 y, mucho mayor, pero sin llegar a las cifras habituales, durante la temporada 2021-22.

El perfil de la epidemia de gripe en 2021-22 es único entre los últimos cincuenta años de vigilancia de esta enfermedad. Se ha caracterizado por: una menor incidencia semanal que en años preandémicos, dos picos epidémicos producidos por el mismo subtipo H3, un valle de baja incidencia durante la onda de la variante Ómicron de SARS-CoV-2 y la duración más larga descrita nunca para una epidemia anual de gripe (>20 semanas).

La ausencia de la actividad epidémica estacional de la gripe de forma consecutiva, es un hecho pocas veces estudiado. La pandemia de COVID-19 supone una oportunidad para explorar sus consecuencias sobre otras infecciones respiratorias pediátricas.

Los niños menores de 2 años pueden correr un mayor riesgo tras dos temporadas con incidencia baja o nula de gripe, porque se reduce la posibilidad de exposición a una infección natural y, por lo tanto, solo pueden tener inmunidad a través de la vacunación gripal. La vacunación de este grupo poblacional debe implementarse siguiendo recomendaciones de la OMS.

## Bibliografía

- Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018; 391: 1285-300.
- Ortiz de Lejarazu, Pumarola T. Gripe. En: Rozman C, Cardellach F, editores - *Medicina Interna*. 17ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 2267-72.
- Ortiz de Lejarazu R, Sanz Muñoz I, Rojo Rello S, Castrodeza Sanz J. Gripe. En: *Medicina de la Adolescencia: Atención Integral* Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia; Ergon. p. 833-40.
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 2020; 91: 157-60.
- Sanz-Muñoz I, Tamames-Gómez S, Castrodeza-Sanz J, Eiros-Bouza JM, de Lejarazu-Leonardo RO. Social Distancing, Lockdown and the Wide Use of Mask; A Magic Solution or a Double-Edged Sword for Respiratory Viruses Epidemiology? *Vaccines*. 2021; 9: 595.
- Huang QS, Wood T, Jelley L, Jennings T, Jefferies S, Daniells K, et al. Impact of the COVID-19 nonpharmaceutical interventions on influenza and other respiratory viral infections in New Zealand. *Nat Commun*. 2021; 12: 1001.
- OMS. Global Influenza Programme (Internet). 2022. Citado el 14 de julio de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/tools/flunet>.
- Sanz I, Rojo S, Eiros JM, Tamames S, Vega T, Ortiz de Lejarazu R. Simultaneous influenza A and B infection in a pregnant woman in the context of influenza A family cluster. *J Clin Virol*. 2015; 73: 52-4.
- Zheng L, Qi J, Wu J, Zheng M. Changes in Influenza Activity and Circulating Subtypes During the COVID-19 Outbreak in China. *Front Med*. 2022; 9: 829799.
- Fragaszy EB, Warren-Gash C, Wang L, Copas A, Dukes O, Edmunds WJ, et al. Cohort Profile: The Flu Watch Study. *Int J Epidemiol*. 2017; 46: e18.
- Sauerbrei A, Langenhan T, Brandstadt A, Schmidt-Ott R, Krumbholz A, Girschick H, et al. Prevalence of antibodies against influenza A and B viruses in children in Germany, 2008 to 2010. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2014; 19: 20687.
- Kelvin AA, Zambon M. Influenza imprinting in childhood and the influence on vaccine response later in life. *Eurosurveillance*. 2019; 24: 1900720.
- Vieira MC, Donato CM, Arevalo P, Rimmelzwaan GF, Wood T, Lopez L, et al. Lineage-specific protection and immune imprinting shape the age distributions of influenza B cases. *Nat Commun*. 2021; 12: 4313.
- Ferdinands JM, Fry AM, Reynolds S, Petrie J, Flannery B, Jackson ML, et al. Intraseason waning of influenza vaccine protection: Evidence from the US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011-12 through 2014-15. *Clin Infect Dis*. 2017; 64: 544-50.
- Ferdinands JM, Gaglani M, Martin ET, Monto AS, Middleton D, Silveira F, et al. Waning Vaccine Effectiveness Against Influenza-Associated Hospitalizations Among Adults, 2015-2016 to 2018-2019, United States Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021; 73: 726-9.
- Piret J, Boivin G. Viral Interference between Respiratory Viruses. *Emerg Infect Dis*. febrero de 2022; 28: 273-81.
- Shinjoh M, Omoe K, Saito N, Matsuo N, Nerome K. In vitro growth profiles of respiratory syncytial virus in the presence of influenza virus. *Acta Virol*. 2000; 44: 91-7.
- Swets MC, Russell CD, Harrison EM, Docherty AB, Lone N, Girvan M, et al. SARS-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial virus, or adenoviruses. *The Lancet*. 2022; 399: 1463-4.
- Halfmann PJ, Nakajima N, Sato Y, Takahashi K, Accola M, Chiba S, et al. SARS-CoV-2 Interference of Influenza Virus Replication in Syrian Hamsters. *J Infect Dis*. 2022; 225: 282-6.
- Merced-Morales A, Daly P, Abd Elal AI, Ajayi N, Annan E, Budd A, et al. Influenza Activity and Composition of the 2022-23 Influenza Vaccine - United States, 2021-22 Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022; 71: 913-9.
- Australian Government, Department of Health. Australian Influenza Surveillance Report (Internet). 2022. Citado el 14 de agosto de 2022. Disponible en: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-surveil-ozflu-flucurr.htm#current>.
- Australian Government, Department of Health. FluTracking Australia (Internet). 2022. Citado el 14 de julio de 2022. Disponible en: <https://info.flutracking.net/about/>.
- Sanz-Muñoz I, Ortiz-de-Lejarazu-Leonardo R, Eiros-Bouza JM. Global influenza surveillance in times of COVID-19: Robbing Peter to pay Paul? *Rev Clin Esp*. 2021; 221: 372-4.
- OMS. Respiratory Viruses Surveillance Country, Territory and Area Profiles, 2021 (Internet). 2021. Citado el 14 de julio de 2022. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352183/WHO-EURO-2022-4760-44523-63025-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Ministerio de Sanidad. Declaración de Zaragoza sobre vigilancia en salud pública (Internet). 2022. Citado el 26 de julio de 2022. Disponible en: [https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/sanidad/14/Documentos/2022/100322-declaracion\\_zaragoza.pdf](https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/sanidad/14/Documentos/2022/100322-declaracion_zaragoza.pdf).
- Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The Impact of Influenza Epidemics on Hospitalizations. *J Infect Dis*. 2000; 181: 831-7.
- Mallapaty S. Where did Omicron come from? Three key theories. *Nature*. 2022; 602: 26-8.
- CAV-AEP. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe 2021-22 (Internet). 2021. Citado el 14 de julio de 2022. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/recomendaciones-de-vacunacion-frente-la-gripe-2021-22#:~:text=Se%20recomienda%20emplear%20las%20vacunas,los%206%20meses%20de%20vida>.
- OMS. Vaccines against influenza: WHO position paper - May 2022 (Internet). 2022. Citado el 14 de julio de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9719>.