

## ORIGINAL BREVE

Recibido: 4 de abril de 2019  
Aceptado: 26 de abril de 2019  
Publicado: 29 de abril de 2019

## EFFECTIVIDAD DE LA VACUNA DE LA GRIPE HASTA LA SEMANA 4 DE LA TEMPORADA 2018/2019

Paula Gras-Valentí (1), Natividad Algado-Sellés (1), Pablo Chico-Sánchez (1), Ginger Giorgiana Cabrera-Tejada(1), Juan Carlos Rodríguez-Díaz (2) y José Sánchez-Payá (1)

(1) Unidad de Epidemiología. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). Alicante. España.

(2) Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). Alicante. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

### RESUMEN

**Fundamentos:** La vacunación anual contra la gripe es la medida más efectiva para prevenir la enfermedad y sus complicaciones. La efectividad vacunal (EV) varía de una temporada a otra, lo que obliga a reevaluarla anualmente. El objetivo de este trabajo fue estimar la efectividad preliminar de la vacuna de la gripe hasta la semana epidemiológica 4 de la temporada 2018/2019, en pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel.

**Métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles test negativos en el Hospital General Universitario de Alicante. Se consideró caso a los pacientes ingresados con gripe confirmada por laboratorio (RT-PCR positiva para cualquier virus influenza, en muestra clínica de aspirado nasofaríngeo) y como controles a aquellos con sospecha clínica de gripe y RT-PCR negativa, desde la semana 40 hasta la 4 de la temporada de gripe 2018/2019. Se calculó la cobertura de vacunación en los casos y en los controles, y la EV con su intervalo de confianza al 95% mediante la fórmula:  $EV = (1 - \text{Odds Ratio}) \times 100$ .

**Resultados:** Se incluyeron 524 pacientes: 58 casos y 466 controles. La EV global para la prevención de casos de gripe fue del 42,5 % (IC 95%: -17,1 a 71,8) y para mayores de 1 año de 63,7 % (IC 95%: 25,4 a 82,3).

**Conclusiones:** La vacuna de la gripe 2018-19 es efectiva para prevenir los casos de gripe en pacientes ingresados hasta la semana 4 de la temporada 2018-2019. Los resultados son preliminares y podrían variar, por lo que deberán reevaluarse al final de la temporada.

**Palabras clave:** Gripe Humana, Vacunación, Vacunas contra la Influenza, Cobertura de vacunación, Resultado del tratamiento.

### ABSTRACT

#### Effectiveness of annual flu vaccination until week four of season 2018/2019

**Background:** Annual flu vaccination is the most effective measure to prevent the disease and its complications. Vaccine effectiveness (EV) varies from season to season, requiring annual re-evaluation. The objective of this work was to estimate the preliminary effectiveness of the influenza vaccine until epidemiological week 4 of the 2018/2019 season, in patients admitted to a third level hospital.

**Methods:** The Test Negative Design (TDN) was carried out at the Hospital General Universitario de Alicante. Patients admitted with laboratory-confirmed influenza (RT-PCR positive for any influenza virus, in clinical sample of nasopharyngeal aspirate) and those with clinical suspicion of influenza and negative RT-PCR, from week 40 to week 4 of the 2018/2019 influenza season, were considered as controls. The vaccination coverage was calculated in the cases and in the controls, and the EV with its 95% confidence interval using the formula:  $EV = (1 - \text{Odds Ratio}) \times 100$ .

**Results:** We included 524 patients: 58 cases and 466 controls. The overall EV for prevention of influenza cases was 42.5 % (95% CI -17.1 to 71.8) and for those over 1 year of age 63.7 % (95% CI 25.4 to 82.3).

**Conclusions:** The 2018-2019 influenza vaccine is effective in preventing influenza cases in patients admitted up to week 4 of the 2018-19 season. Results are preliminary and may vary and should be re-evaluated at the end of the season.

**Key words:** Influenza, Human, Vaccination, Influenza vaccines, Vaccination coverage, Treatment outcome.

Correspondencia:  
Pablo Chico Sánchez  
Hospital General Universitario Alicante  
Servicio Medicina Preventiva  
Avda. Pintor Baeza, 12  
03010, Alicante  
chico\_pab@gva.es

Cita sugerida: Gras-Valentí P, Algado-Sellés N, Chico-Sánchez P, Cabrera-Tejada GG, Rodríguez-Díaz JC, Sánchez-Payá J. Efectividad de la vacuna de la gripe hasta la semana 4 de la temporada 2018/2019. Rev Esp Salud Pública. 2019;93: 29 de abril e201904024.

## INTRODUCCIÓN

Las epidemias anuales por gripe estacional, son una causa importante de morbimortalidad. En todo el mundo, se estima que estas epidemias causan alrededor de 3 a 5 millones de casos de enfermedad grave<sup>(1)</sup>. En España, en la temporada 2017/2018 se estima que la gripe ocasionó 52.000 casos hospitalizados, 14.000 con complicaciones graves y cerca de 15.000 muertes relacionadas con la gripe<sup>(2)</sup>. Concretamente en la Comunidad Valenciana, el total de casos graves de gripe en la temporada anterior 2017-2018 fue de 1.720 casos; el mayor número de casos se dio en el grupo de personas mayores de 65 años con 1.142 casos y con 254 defunciones<sup>(3)</sup>.

La vacunación antigripal es considerada la medida preventiva más eficaz contra la gripe<sup>(4)</sup>. Pero el virus de la gripe experimenta variaciones antigénicas frecuentes que fuerza a actualizar los antígenos contenidos en la vacuna para asegurar que las respuestas inmunitarias inducidas por la vacuna, defiendan las cepas circulantes<sup>(5)</sup>. Así, la composición de la vacuna varía cada año y es seleccionada en los meses previos al comienzo de cada temporada, determinándola según los datos de vigilancia sobre la influenza a nivel mundial. La OMS recomendó que la vacuna trivalente frente a la gripe para usar en la temporada 2018/2019 en el hemisferio norte estuviera compuesta por las siguientes cepas: una cepa análoga a A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09, una cepa análoga a A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) y una cepa análoga a B/Colorado/06/2017 (linaje B/Victoria/2/87)<sup>(6)</sup>.

La efectividad de la vacuna de la gripe se puede ver influida por diversos factores, uno de los cuales es la diferencia entre los virus que componen la vacuna y los que se encuentran en circulación en cada temporada. Por estos motivos y para conocer el impacto real de la

vacunación en la población como medida de Salud Pública, año tras año debe ser evaluada la efectividad de la vacuna de la gripe. En este contexto, en la última década, el diseño de estudios de casos y controles test negativos<sup>(7)</sup> ha ido adquiriendo relevancia como método para la estimación de la EV. En el momento actual, varias referencias en la literatura a nivel europeo<sup>(8)</sup> e internacional<sup>(9,10,11,12)</sup>, nos permiten conocer cómo se está comportando la vacuna en la temporada 2018/19. Los resultados provisionales en Europa para la temporada 2018/19 indican que la EV contra la influenza A confirmada en laboratorio osciló entre el 32% y el 43% en todas las edades en centros de atención primaria y hospitalaria y fue del 59% en los grupos objetivo para vacunación<sup>(8)</sup>. En Canadá, la EV evaluada provisionalmente frente a Virus Influenza A (H1N1) pdm09, es del 72 % (IC 95% 60 a 81)<sup>(9)</sup>. En Hong Kong estiman una EV del 96% (IC 95% 74 a 100) contra la influenza A (H1N1) pdm09 para niños vacunados no más de 2 meses antes de la hospitalización<sup>(10)</sup>.

Efectuar una estimación temprana de la EV permite planificar y reorientar recursos. El objetivo de este estudio fue estimar la efectividad preliminar de la vacuna de la gripe trivalente inactivada en la temporada 2018/19 en la prevención de casos de gripe confirmados por laboratorio, hasta la semana epidemiológica 4, en pacientes ingresados en el Hospital General Universitario de Alicante. Como objetivo secundario se pretendió comparar la EV de la temporada 2018/2019 con la EV de la temporada previa 2017/2018 estimada bajo la misma metodología y hasta la misma semana epidemiológica.

## SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles negativos durante la temporada de gripe 2018/2019 desde la semana epidemiológica 40 (a partir del 1 de octubre de 2018), hasta la

semana epidemiológica 4 (finalizada el 27 de enero de 2019), incluyendo un total de 524 pacientes. Se incluyó a todos los pacientes a los que, dentro del período de estudio, se les había realizado un test virológico RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real) de cualquier virus influenza a partir de una muestra clínica de aspirado nasofaríngeo en el laboratorio de microbiología del HGUA para el diagnóstico de gripe en los 7 días siguientes al inicio de síntomas y que había permanecido ingresado más de 24 horas. Se excluyó a los pacientes menores de 1 año por dos motivos: primero, porque no está recomendada la vacunación en menores de 6 meses, y segundo porque en nuestro centro el kit diagnóstico para el VRS incluye el test para gripe, y el principal motivo de solicitud de la prueba microbiológica en menores de 1 año se realiza bajo la sospecha clínica de bronquilitis por VRS, cuya temporalidad epidémica coincide con la del virus de la gripe. Se consideró caso a aquél cuyo resultado a la técnica RT-PCR fue positivo. Se consideró control a aquél con sospecha clínica de gripe pero con RT-PCR negativa. Se definió como caso grave de gripe (CGG) a los casos de gripe confirmada que desarrollaron neumonía, fallo multiorgánico, requirieron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos o fueron éxitus a causa de la gripe, según protocolo de vigilancia epidemiológica de la Generalitat Valenciana<sup>(13)</sup>.

La recogida de datos se llevó a cabo dentro del programa de Vigilancia Epidemiológica de la gripe que se realiza de forma rutinaria en el Servicio de Medicina Preventiva del HGUA, utilizando la historia clínica informatizada de cada paciente. Se recogieron datos demográficos (sexo, edad), así como otros datos clínicos de interés (fecha de inicio de síntomas, fecha de resultado de la prueba positiva, fecha de ingreso, desarrollo de neumonía u otras complicaciones). Se recogió el estado de vacunación a partir del Registro Nominal de Vacunas de la

Generalitat Valenciana, considerándose vacunado a aquél que había recibido una dosis de vacuna al menos 14 días antes del inicio de los síntomas.

**Aspectos Éticos y Legales.** Se tuvieron en cuenta los principios de la declaración de Helsinki, y no fue necesaria la obtención del consentimiento informado porque no se realizó ninguna intervención sobre los pacientes y los datos fueron tratados de manera anónima garantizando las directrices en materia de privacidad y protección de datos.

**Análisis de datos.** Se calculó la cobertura de vacunación en los casos y en los controles y posteriormente la efectividad vacunal con su intervalo de confianza al 95% con la siguiente fórmula: efectividad vacunal (EV):  $(1 - \text{Odds Ratio}) \times 100$ .

## RESULTADOS

De los 524 pacientes incluidos con sospecha de gripe, 58 fueron casos confirmados y 466 fueron controles test negativos. 18 de los casos se clasificaron como caso grave de gripe (CGG) y 4 fueron éxitus. En la temporada anterior 2017/2018 los casos ingresados con sospecha de gripe fueron 996, los confirmados 464, con criterios de gravedad 105 y 27 éxitus (tabla 1).

**Tabla 1**  
**Casos de gripe ingresados en el HGUA<sup>(a)</sup>**  
**hasta la semana epidemiológica 4 de**  
**las temporadas 2017/2018 y 2018/2019**

Casos de gripe	Temporada 2017/2018	Temporada 2018/2019
Con sospecha de gripe	996	524
Con gripe confirmada	464	58
Con criterios de gripe grave	105	18
<i>Éxitus</i>	27	4

(a): Hospital General Universitario de Alicante.

La cobertura de vacunación en los casos confirmados de gripe fue del 17,2 % (10/58), y en los controles fue del 26,6 % (124/466).

La efectividad vacunal (EV) para la prevención de casos de gripe en la temporada 2018/2019 fue del 42,5 % (IC95%:-17,1 a 71,8), y en la temporada anterior 2017/2018 del 24,0% (IC95%: 1,6 a 41,3). La EV para la prevención de CGG no se pudo calcular debido que ninguno de los casos graves tenía antecedente de vacunación en 2018/2019, y fue del 51,0% (IC95%: 14,0 a 71,0) en la temporada 2017/2018 (tabla 2). En el cálculo de la EV por grupos de edad, excluidos los pacientes menores de 1 año de edad, la EV fue del 63,7% (IC95%: 25,4 a 82,3). Los resultados de EV estratificados por grupos de edad fueron: 73,1% (IC95%:-22,9 a 94,1) en 18–64 años y 52,9% (IC95%:-14,9 a 80,7) en adultos  $\geq 65$  años. No se pudo calcular la EV en menores de 18 años porque ninguno de los casos de gripe en este

rango de edad tenía antecedente de vacunación. En lo que respecta a la distribución por sexos, en mujeres la EV fue del 70,5% (IC 95%: 9,7 a 90,4) y en hombres de un 57,4% (IC95%: -9,5 a 83,4) (tabla 3).

**Tabla 2**  
**Efectividad vacunal en pacientes ingresados con sospecha de gripe hasta la semana epidemiológica 4 de las temporadas 2017/2018 y 2018/2019 en el HGU<sup>(b)</sup>**

Efectividad vacunal	Temporada 2017/2018	Temporada 2018/2019
EV prevención casos de gripe; % (IC 95%)	24,0 (1,6 a 41,3)	42,5 (-17,1 a 71,8)
EV prevención de casos graves de gripe; % (IC 95%)	51,0 (14,0 a 71,0)	Incalculable

EV: Efectividad Vacunal; (b): Hospital General Universitario de Alicante.

**Tabla 3**  
**Frecuencia de vacunados y no vacunados en los casos y controles y efectividad vacunal.**

Frecuencia de vacunados y no vacunados		Total	Casos		Controles		EV <sup>(a)</sup> (%)	IC <sup>(b)</sup> 95 %
			Vac <sup>(c)</sup>	No vac <sup>(d)</sup>	Vac <sup>(c)</sup>	No vac <sup>(d)</sup>		
		379	10	46	121	202	63,7	25,4 a 82,3
Edad	1 a 17	58	0	11	5	42	-	-
	18 a 64	126	2	18	31	75	73,1	-22,9 a 94,1
	$\geq 65$	195	8	17	85	85	52,9	-14,9 a 80,7
Sexo	Hombre	214	6	24	68	116	57,4	-9,5 a 83,4
	Mujer	165	4	22	53	86	70,5	9,7 a 90,4

(a): Efectividad vacunal; (b): Intervalo de Confianza; (c): Vacunados; (d): No vacunados.

## DISCUSIÓN

Los datos de este estudio se obtuvieron tras finalizar la semana epidemiológica 4 de 2019, momento en el que España se encontraba en plena fase de ascenso de la onda epidémica estacional de la gripe. Según los datos del Sistema de

Vigilancia de la gripe en España, la tasa global de incidencia en la semana 4 de la Temporada 2018/2019 fue de 241,3 casos por cada 100.000 habitantes<sup>(14)</sup>, cifra similar a la registrada en la misma semana epidemiológica de la temporada anterior 2017/2018. A diferencia de los datos nacionales, la actividad de la gripe en la

Comunidad Valenciana y en el Departamento de Salud de Alicante-Hospital General en la semana 4 de la Temporada 2018/2019 presentó un nivel de intensidad más bajo que el resto del país, con 197,9 y 193,3 casos por cada 100.000 habitantes respectivamente<sup>(13,15)</sup>.

Estos datos contrastaron con lo ocurrido en la anterior temporada 2017/2018, cuando las tasas de incidencia de gripe en la semana 4 tanto en la Comunidad Valenciana como en el Departamento de Salud de Alicante-Hospital General (251,5 y 309,4 casos cada 100.000 habitantes respectivamente) estuvieron por encima del resto de España (244,3 casos cada 100.000 habitantes)<sup>(13,15)</sup>.

En el análisis de los datos de los casos de gripe hospitalizados en el HGUA la semana 4, también se encontraron llamativas diferencias entre ambas temporadas. En cuanto a los casos ingresados con sospecha de gripe, hubo 524 casos en la actual temporada, frente a los 996 pacientes de la temporada 2017/2018; en el grupo de casos de gripe confirmada fueron 58 casos en la temporada 2018/2019 y 464 en la temporada 2017/2018; asimismo, el número de casos con criterios de gravedad y el número de éxitus fueron inferiores en la presente temporada respecto a la anterior, 18 casos graves frente a 105, y 4 éxitus frente a 27 en la temporada 2017/2018.

Según datos procedentes de las detecciones centinela notificadas en España desde el inicio de la temporada, el 99% de los casos de gripe fueron tipo A [56% A (H1N1) pdm09 y 44% A (H3N2)]<sup>(14)</sup>, lo que se asemejó a los hallazgos obtenidos en este estudio, donde el 100% de las muestras analizadas fueron gripe A. Estos datos contrastaron con los obtenidos en la semana epidemiológica 4 de la temporada anterior, cuando la epidemia de influenza se caracterizó por una circulación mixta de gripe A y B, con 63,6% (295/464) y 35,6% (165/464) de los casos respectivamente.

En este análisis con datos preliminares hasta la semana 4, se estimó que la EV de la gripe para pacientes ingresados en el HGUA fue moderada, alcanzado un 42,5% (IC 95%: -17,1 a 71,8) para la prevención de casos de gripe. Ahora bien, al excluir a los menores de 1 año del análisis, la EV ascendió a un 63,7% (IC 95%: 25,4 a 82,3). Estas últimas cifras obtenidas fueron similares a las publicadas recientemente en Canadá y Australia donde en ambos países se obtuvo una EV del 68% (IC95%: 55 a 77 e IC95%:45 a 82 respectivamente)<sup>(9,11)</sup>. Fue destacable que la EV en  $\geq$  de 65 años, grupo objetivo de vacunación, fue del 52,94% (IC95%: -14,9 a 80,7), similares a los datos publicados sobre EV por Kissling et al. en Europa (59%)<sup>(8)</sup>.

Cuando se analizó la EV por grupos de edad, no se pudo calcular la EV para el grupo de 1 a 17 años, porque que ninguno de los casos de gripe de este grupo de edad tenía el antecedente de vacunación. A pesar de esto, es importante destacar que este fue el grupo de edad con un mayor porcentaje de ingresos con gripe confirmada 19,0% (11 casos/58 casos totales). Esta afectación en el grupo pediátrico no es despreciable y debería tenerse en cuenta y ser revisada una vez finalice la temporada.

En cuanto a los casos graves de gripe, cabe destacar que ningún caso tenía antecedente de vacunación, motivo por el cual tampoco fue posible calcular la EV. Sin embargo, esta situación nos permitió considerar que la vacunación redujo la severidad de la enfermedad en los pacientes ingresados por gripe, lo que apoyaría la recomendación de continuar vacunando a adultos mayores con la intención de, no sólo prevenir la gripe, sino de prevenir la gripe grave, una vez que la infección se ha dado.

Entre las limitaciones del estudio se encontró que no se realizó un análisis ajustado por las probables variables de confusión existentes como son la edad, comorbilidad, etc. De igual

forma, tampoco se realizó un estudio de serotipado genético específico de los resultados de gripe positivos, que nos permitiese comparar nuestros datos con las cepas incluidas en la vacuna de gripe circulante para esta temporada. Pese a esto, la óptima EV calculada en el estudio, sugirió poca disparidad entre las cepas circulantes y las incluidas en la vacuna utilizada en esta temporada. Finalmente, al existir pocos casos de gripe vacunados, no fuimos capaces de estimar la EV en todos los grupos.

En definitiva, si bien estos resultados son estimaciones provisionales de una población muy concreta, todo parece indicar que, en contraste con lo ocurrido en la temporada 2017/2018, en la temporada 2018/2019 la protección de la vacuna frente a la gripe es superior. Para obtener datos definitivos, se continuará reevaluando la EV hasta el final de la temporada actual de gripe. Sin embargo, a la vista de los resultados obtenidos, se deberá seguir recomendando la vacunación en cada temporada como principal estrategia de prevención frente a la gripe, especialmente en los grupos considerados de riesgo, con el objetivo de minimizar la carga de enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). Influenza (Seasonal). Ask the expert: Influenza Q&A. [Internet]. Geneva: WHO. [consultado el 12/04/2019]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
2. La gripe en España. Temporada 2017-2018 [Internet]. Sistema de Vigilancia de la gripe en España – Instituto de Salud Carlos III; [consultado el 25/04/2019]. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/VerInfografia.do?idInfografia=1>.
3. Informe de Salud. Prevención y Vigilancia de la Gripe en la Comunidad Valenciana. Temporada 2017/2018 [Internet]. Dirección General de Salud Pública. Servicio de Promoción de la Salud y Prevención en las Etapas de la Vida Sección de Coordinación y Promoción de la Salud; [consultado el 12/04/2019]. Disponible en: <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/IS152.pdf>.
4. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. *Relev Epidemiol Hebd.* 2012;87(47):461–76.
5. Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen. *Viral Immunol.* 2018;31(2):174–83.
6. World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season. [Internet]. Geneva: WHO. [consultado el 28/03/2019]. Disponible en: [https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201802\\_recommendation.pdf?ua=1](https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201802_recommendation.pdf?ua=1).
7. Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine.* 2017; 35(36):4796-800.
8. Kissling Esther, Rose Angela, Emborg Hanne-Dorthe, Gherasim Alin, Pebody Richard, Pozo Francisco, Trebbien Ramona, Mazagatos Clara, Whitaker Heather, Valenciano Marta, European IVE group. Interim 2018/19 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2018 to January 2019. *Euro Surveill.* 2019; 24(8):1900121.
9. Skowronski DM, Leir S, Sabaiduc S, et al. Interim estimates of 2018/19 vaccine effectiveness against influenza A(H1N1)pdm09, Canada, January 2019. *Euro Surveill.* 2019; 24:1900055.
10. Chiu SS, Kwan MYW, Feng S, et al. Early season estimate of influenza vaccination effectiveness against influenza hospitalisation in children, Hong Kong, winter influenza season 2018/19. *Euro Surveill.* 2019; 24:1900056.
11. Australian Government. 2018 Influenza Season in Australia: A summary from the National Influenza Surveillance Committee. Information Brief [Internet]. Canberra: Department of Health, Australian Government; [consultado el 28/03/2019]. Disponible en: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-surveil-ozflu-flucurr.htm#current>.

12. Doyle JD, Chung JR, Kim SS, Gaglani M, Raiyani C, Zimmerman RK, et al. Interim Estimates of 2018-19 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness - United States, February 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019; 68(6):135-9.
13. Red Centinela Sanitaria de la Comunitat Valenciana: Sistema de Vigilancia de la Gripe Temporada 2018/2019 [Internet]. Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública; [consultado el 28/03/2019]. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/semgripc.pdf>.
14. Informe Semanal de Vigilancia de la Gripe en España: Sistema de Vigilancia de la Gripe en España [Internet]. Instituto de Salud Carlos III; [consultado el 28/03/2019]. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/documentos/20182019/boletines/grn042019.pdf>.
15. Sistema de Vigilancia de la Gripe Comunitat Valenciana: Incidencia de Gripe Semanal y Acumulada Atención Primaria [Internet]. Subdirección General de Epidemiología, Vigilancia de la Salud y Sanidad Ambiental; [consultado el 28/03/2019]. Disponible en: <http://portales.sp.san.gva.es/SGEpidemiologia/rv/Envos%20diarios%20Vigilancia/2019-04--Bgrip.pdf>.