



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Artículo especial

Vigilancia de la COVID-19 tras la pandemia. ¿Cómo lo hacemos?

Surveillance of COVID-19 after the pandemic. How do we do it?

Iván Sanz-Muñoz^{a,*}, Javier Castrodeza Sanz^{a,b} y José María Eiros^{a,c}^a Centro Nacional de Gripe, Valladolid, España^b Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España^c Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de febrero de 2022

Aceptado el 9 de mayo de 2022

On-line el 15 de julio de 2022

Desde la aparición de la variante ómicron y la finalización de la sexta onda, se ha comenzado a observar un descenso acusado de la virulencia, hospitalización y mortalidad debida al SARS-CoV-2^{1,2}, que podría estar indicando que asistimos a un cambio de tendencia en la pandemia. Esto ha llevado a la aparición de un debate interesante sobre, la vigilancia virológica y epidemiológica del SARS-CoV-2 siguiendo un esquema similar al llevado a cabo con la gripe.

Si bien es cierto que la sexta ola no era el mejor momento para hacer un seguimiento epidemiológico y un manejo clínico del SARS-CoV-2 similar al que se realiza con la gripe, sí que representó una oportunidad para sentar las bases para este nuevo sistema de cara a la temporada 2022-2023 y posteriores. Gran parte de la comunidad científica está de acuerdo en que el SARS-CoV-2 no dejará de estar entre nosotros, sino que será un agente infeccioso más de toda la pléyade de virus respiratorios que causan enfermedad en el ser humano³. Algunos sostienen que será un virus endémico, es decir, que circulará todo el año causando brotes o agrupaciones de casos; y otros defienden que la circulación será de tipo epidémico como la gripe o el virus respiratorio sincitial.

En cualquiera de los 2 casos, la carga de enfermedad actual del SARS-CoV-2 hace necesario trabajar ya en un sistema de vigilancia que busque un seguimiento activo de este virus de forma similar a como ya se hace con la gripe. Por ello, el objetivo de este trabajo es mostrar los puntos necesarios para llevar a cabo la futura vigilancia de la COVID-19 de una forma similar a la gripe, basándonos en

varios documentos de entidades nacionales e internacionales que ya se han pronunciado a este respecto.

Vigilancia de la gripe

La gripe es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) que requiere de una comunicación semanal. Los casos determinados mediante diagnóstico clínico, o bien aquellos que tengan un diagnóstico de laboratorio, deben ser informados a nivel estatal para permitir realizar un seguimiento pormenorizado de la enfermedad y su evolución durante las epidemias.

La vigilancia de la gripe se ha realizado clásicamente atendiendo al diagnóstico clínico de síndrome gripal (SG) (*Influenza-Like Illness [ILI]*), infección respiratoria aguda (IRA) (*Acute Respiratory Infection [ARI]*) e infección respiratoria aguda grave (IRAG) (*Severe Acute Respiratory Infection [SARI]*), a través de redes centinela de atención primaria (AP) y de atención hospitalaria (AH)⁴. Gracias a la conjunción de los datos del SG y los confirmados en laboratorio, se puede obtener la tasa de incidencia de la enfermedad, bien a nivel local o estatal, representándose a través de los clásicos gráficos evolutivos por semanas. Por otra parte, tanto la vigilancia centinela, como en algunas ocasiones la hospitalaria, complementan esta monitorización con el envío de muestras respiratorias a los laboratorios de referencia, donde se realizan análisis virológicos para detectar y caracterizar distintos aspectos de los virus gripales. Entre estos aspectos se encuentran el subtipado de gripe A y la búsqueda de linajes de gripe B, la secuenciación y otros análisis de caracterización genética, de gran utilidad para la actualización de las vacunas antigripales estacionales.

Los principales objetivos de vigilar la gripe, según los CDC, son los siguientes⁵:

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isanzm@saludcastillayleon.es (I. Sanz-Muñoz).

- Determinar dónde y cuándo se están dando casos de la gripe
- Conocer que tipos/subtipos/linajes de virus gripales están circulando
- Detectar cambios en los virus gripales
- Medir el impacto de la gripe en la enfermedad, hospitalización y muerte

Todos estos objetivos se resumen en disponer de información útil para llevar a cabo diferentes actuaciones de salud pública que ayuden a mitigar la circulación de estos virus. Para ello es importante conocer que las necesidades básicas de cualquier sistema de vigilancia epidemiológica deben ser la integración de la información epidemiológica con los sistemas de salud; buscar sistemas estandarizados para compartir la información siguiendo un modelo conjunto; que esa información pueda ser compartida de forma electrónica y, por último, que la información obtenida debe facilitar la respuesta de salud pública a las amenazas emergentes de la salud⁶. Por tanto, cualquier modificación que se haga en protocolos existentes o en la creación de nuevos debe seguir estas características.

Razones y contexto para la transición de la COVID-19 a un modelo de vigilancia similar al de la gripe

La actual situación epidemiológica de la COVID-19 en España permite pensar en una evolución a un modelo de vigilancia similar al de la gripe a medio plazo. La realización de test masivos ha sido la principal estrategia durante los 2 primeros años de la pandemia. Sin embargo, en la actualidad es necesario sentar las bases para una transición ordenada a sistemas de análisis más dirigidos y ordenados, con el fin de disponer de información epidemiológica útil que ayude a tomar decisiones de salud pública.

En el documento «Estrategia de vigilancia y control frente a la COVID-19 tras la fase aguda de la pandemia» del 23 de marzo de 2022⁷, el Ministerio de Sanidad sostiene que dada la alta cobertura vacunal frente a esta enfermedad en España, y dado el número de infecciones naturales, la mayor parte de la población está protegida frente a la COVID-19 grave. Por tanto, es necesario focalizar los esfuerzos en los sectores de población más vulnerable. Estos grupos son, concretamente los mayores de 65 años, las personas inmunocomprometidas y aquellas que tengan enfermedades subyacentes.

En este mismo documento, el Ministerio de Sanidad justifica la transición de la vigilancia a un nuevo modelo en que este descenso en la gravedad permita no depender de la realización de cribados masivos mediante métodos moleculares o test rápidos. De esta forma, se pueden dirigir los esfuerzos a garantizar una asistencia de calidad al enfermo, y a su vez seguir detectando cambios en la pandemia que posibiliten realizar las modificaciones necesarias sin que esto sature el sistema sanitario^{7,8}.

Transición hacia un modelo de vigilancia integral de la COVID-19

La transición hacia una vigilancia de la COVID-19 de manera similar a la gripe, requiere de la atención a 2 grandes aspectos. Por un lado, se debe realizar una vigilancia fundamentada en el diagnóstico clínico, ya sea a través de redes centinela si son casos leves o moderados, y a través de los hospitales si son casos graves. En segundo lugar, es esencial que se remitan muestras sospechosas a los laboratorios de referencia para reforzar la información disponible con diferentes variables virológicas, que faciliten, entre otros factores, disponer de información precisa sobre variantes de interés y de preocupación (VOI y VOC), así como características del virus circulante para la futura adaptación de las vacunas de la COVID-19. Es importante que esta información sea compartida por vía elec-

trónica a través de bases de datos como la de la iniciativa *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID)⁹.

En el caso de España, el Ministerio de Sanidad ha determinado que la vigilancia de la COVID-19 se llevará a cabo fundamentalmente a través de las comunidades autónomas (CC. AA.), que tendrán que notificar los casos confirmados de atención primaria y hospitalaria (privados y públicos), así como aquellos detectados desde los servicios de prevención y laboratorios con capacidad diagnóstica⁷. La COVID-19 pasa, por tanto, a ser una EDO de declaración bisemanal, en la que se debe hacer un especial hincapié en seguir secuenciando muestras para proseguir con la caracterización del virus de cara a la identificación de la potencial aparición de nuevas variantes emergentes.

A nivel internacional, el 31 de enero de 2022 la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó una actualización de su programa global de la gripe (PGG) (*Global Influenza Programme [GIP]*)¹⁰ para afrontar una vigilancia combinada y conjunta de la gripe y del SARS-CoV-2, a través de la infraestructura logística de laboratorios de referencia, que cumple ahora 70 años, el *Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS). Esta red de vigilancia es una de las más antiguas existentes, y está especializada en el seguimiento de la gripe¹¹. En el citado documento se exponen los fundamentos de como los centros nacionales de la gripe (CNG), centros colaboradores de la OMS (CCs-OMS), laboratorios de referencia de H5, laboratorios nacionales de la gripe y laboratorios nacionales de la COVID-19, deben realizar esta vigilancia conjunta.

El cometido de este programa coordinado es disponer de información clínica, epidemiológica y virológica sobre los virus gripales y el SARS-CoV-2 en el menor tiempo posible, que permita tomar decisiones de salud pública, entre otros aspectos. La OMS en este documento determina los siguientes objetivos para la vigilancia centinela, distinguiéndolos entre aquellos que son prioritarios («core») y los que son opcionales («optional»). Los objetivos *prioritarios* son aquellos que todos los tipos de laboratorio antes mencionados deben realizar, y los *opcionales* son ideales para complementar la información por aquellos laboratorios que dispongan de la tecnología, capacidad y conocimientos necesarios (tabla 1).

La futura vigilancia de la COVID-19, en resumidas cuentas, consiste en realizar protocolos similares a los que ya se venían haciendo con la gripe, pero en este caso con el SARS-CoV-2. Este cambio contempla eliminar la realización de test masivos y pasar a un sistema de vigilancia centrado en el diagnóstico clínico, apoyado del diagnóstico virológico solo en aquellos casos que requieran una identificación más clara. De hecho, el Ministerio de Sanidad español ha definido los casos específicos en los que se deberá realizar identificación virológica a través de métodos moleculares⁷:

- Personas con criterios de vulnerabilidad: inmunodepresión, personas mayores y embarazadas
- Personas que vivan en ámbitos vulnerables
- Cuadros respiratorios de vías bajas que requieran ingreso hospitalario
- Individuos que en los 14 últimos días haya viajado a de regiones en las que esté circulando variantes de interés o de preocupación que no estén circulando de forma comunitaria en nuestro país

Para que este sistema funcione correctamente, una de las principales actuaciones a realizar es definir con claridad los términos SG/IRA/IRAG para la enfermedad COVID-19, ya que en la gripe dichas definiciones cuentan con varios años de antigüedad. Este aspecto parece crucial porque una mala definición de caso puede llevar a una baja sensibilidad y, por tanto, a no detectar correctamente los casos en las redes centinela y en las hospitalarias. Por el contrario, si la sensibilidad es muy elevada, puede suceder que se emitan señales de alerta del inicio de la epidemia sin que esto sea cierto, repercutiendo en la movilización de recursos innecesarios.

Tabla 1

Objetivos prioritarios («core») y opcionales para la vigilancia combinada e integrada de la gripe y la COVID-19 según la OMS

Objetivos prioritarios («core»)

- Determinar el inicio y el final de la actividad gripal y de SARS-CoV-2 y sus umbrales epidémicos
- Describir la estacionalidad de ambos virus
- Establecer niveles de actividad de la enfermedad moderada y grave, tanto de las epidemias como de futuras pandemias
- Describir la epidemiología de los casos leves/moderados y graves de la gripe y del SARS-CoV-2 (IRA e IRAG)
- Monitorizar localmente la circulación de tipos/subtipos/linajes, y su relación con los patrones a nivel global y regional
- Compartir virus candidatos para las vacunas antigripales

Objetivos opcionales

- Identificar y monitorizar grupos de riesgo en términos de gravedad y mortalidad
- Analizar la relación entre las cepas/variantes con la gravedad de la enfermedad
- Generar datos que permitan estimar la carga económica y de enfermedad de la gripe, que ayuden a tomar decisiones de salud pública
- Proporcionar plataformas para evaluar la efectividad vacunal y otras intervenciones frente a la gripe y del SARS-CoV-2
- Monitorizar susceptibilidad a antivirales
- Describir las características genéticas y antigénicas de la gripe y las variantes de interés y de preocupación del SARS-CoV-2 basándose en análisis moleculares de PCR y/o secuenciación
- Detectar eventos inusuales como brotes y clústeres de casos que puedan indicar cambios en las características de ambos virus
- Caracterizar otros patógenos que no sean la gripe ni el SARS-CoV-2, y que causen síndromes similares al síndrome gripal/síndrome gripal grave

IRA: infección respiratoria aguda; IRAG: infección respiratoria aguda grave; OMS: organización mundial de la salud; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Fuente: OMS¹⁰.

rios que afectarán negativamente a la atención de los pacientes y al sistema de vigilancia¹².

En el caso de la COVID-19, los síntomas y valoraciones que se usaban para definir estos 3 parámetros han variado ligeramente en el último año, debido a que los síntomas se han ido conociendo con mayor claridad que antes. En este documento¹⁰, y ante la ausencia de un consenso de síntomas patognomónicos de la enfermedad COVID-19 que definan con claridad un caso clínico, la OMS delimita la búsqueda del SG/IRA/IRAG a la definición clásica de la gripe. En la *tabla 2* se exponen las definiciones de casos de SG, IRA e IRAG y la sensibilidad y la especificidad para la gripe y la COVID-19. Sin embargo, a nuestro juicio, en el caso concreto del SG, la baja sensibilidad que demuestra para identificar la COVID-19 (20–55%) podrían representar una limitación para la detección de casos, pudiendo subestimar la incidencia real de esta nueva enfermedad.

Actualizar la vigilancia de la COVID-19 hacia un sistema más parecido a otras enfermedades respiratorias víricas no debe afectar a la vigilancia de otros virus, como así parece haber sucedido con el de la gripe durante la pandemia¹³. Por ello, uno de los objetivos claros de esta actualización del PGG es que la nueva vigilancia coordinada no repercuta negativamente en lo que ya se ha hecho con anterioridad. La OMS sostiene que es mejor disponer de datos de pocos sitios, pero con las suficientes garantías (datos de calidad y reportados a tiempo), que disponer de muchos datos, pero de una calidad baja. Para ello, se debe comenzar con el trabajo de los laboratorios ya existentes, y dotar poco a poco a la red de nuevas instalaciones que ayuden a complementar las zonas donde no se reporten datos. Otro de los aspectos a tener en cuenta es que las entidades que participen en este tipo de redes combinadas hagan los mismos esfuerzos por vigilar la gripe y la COVID-19, tanto a nivel clínico, como epidemiológico y de laboratorio. De esta forma, se conseguirá que no haya una infrarrepresentación de uno de los dos virus, provocando que los datos obtenidos no sean óptimos y no sirvan para el cometido de mejorar protocolos y decisiones de salud pública.

Para poder llevar a cabo la vigilancia coordinada de ambos virus, en el aspecto virológico los laboratorios de referencia deben obtener muestras preferentemente de redes centinela (ya sea en AP o AH). Sin embargo, esto a veces no es posible, o no permite recibir un número de muestras óptimo para realizar una vigilancia adecuada, que está alrededor de las 100–150 muestras/semana. En estos casos, el documento PGG sugiere ampliar la vigilancia incluyendo un subgrupo de muestras de AP y AH no centinela que cumplan las definiciones del SG/IRA/IRAG, o de laboratorios COVID-19 cuyos pacientes cumplan con estas definiciones. Es importante que cuando se vayan a comunicar los resultados viroló-

gicos, se especifique el origen centinela o no centinela de los mismos.

La logística de la toma de muestras, envío y bioseguridad es también un tema importante durante la vigilancia combinada. Las muestras de elección para la gripe siempre habían sido los frotis faríngeos y nasofaríngeos⁴. Para la COVID-19 esto será igual, ya que es la muestra más rentable. También es importante destacar que el medio de transporte utilizado es vital, ya que los requerimientos para cultivo y aislamiento viral, tanto de la gripe como del SARS-CoV-2, requieren del uso de medios de transporte viral sin inactivadores. El envío de estas muestras se debe hacer refrigerado (+4 °C) o congelado a –70 °C, y siempre siguiendo la normativa internacional de transportes que regula este tipo de muestras como categoría infecciosa de tipo B, código UN3373¹⁴.

El manejo, sin embargo, de estas muestras en el laboratorio, necesita de especial precaución dadas las regulaciones actuales del SARS-CoV-2. Para el cultivo de virus gripales, es especialmente importante garantizar de que no existe SARS-CoV-2 en la muestra a través de métodos moleculares. Aunque este virus no parece capaz de crecer en las clásicas líneas celulares utilizadas para gripe (MDCK) o en huevo embrionado¹⁵, por seguridad el cultivo del SARS-CoV-2 debe realizarse únicamente en instalaciones de biocontención adecuadas de tipo BSL-III, según las regulaciones internacionales^{14,16}.

La vigilancia virológica en el laboratorio debe hacerse por métodos moleculares, utilizando PCR específicas que permitan detectar y diferenciar virus de la gripe y del SARS-CoV-2, y a ser posible diferenciarlo de otros virus respiratorios causantes de IRA. Esto no ha supuesto un cambio con respecto a lo que se hacía previamente con gripe, pero la OMS sí que incide en utilizar métodos de PCR *multiplex* que permitan distinguir la gripe y el SARS-CoV-2 al mismo tiempo (en la medida de lo posible) para que la vigilancia coordinada sea más eficiente, reduzca el tiempo al resultado y mejore la operatividad en el laboratorio. Existen en la actualidad múltiples reactivos comerciales de tipo molecular multiplex que son capaces de detectar hasta 19–21 patógenos respiratorios en la misma muestra y análisis. Por su parte, la OMS a través del *International Reagent Resource* (IRR) suministra reactivos gratuitos a los laboratorios de referencia de la gripe, de tipo *multiplex* capaces de detectar la gripe y el SARS-CoV-2 en un solo análisis¹⁷. Sigue siendo vital llegar a identificar subtipos de gripe A (H1 y H3) y linajes de gripe B (Victoria y Yamagata), para poder suministrar la mayor información virológica y epidemiológica posible, y para detectar posibles casos de la gripe animal de aquellos virus de gripe A que los laboratorios no son capaces de subtipar.

Tabla 2

Definiciones de casos de enfermedad similar a la gripe, infección respiratoria aguda e infección respiratoria aguda grave y de su sensibilidad y especificidad en el caso de la gripe y la COVID-19

Definiciones de caso	Sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la gripe	Sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la COVID-19
Síndrome gripal (SG) • Comienzo de los síntomas en los últimos 10 días, y • Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, y • Tos	Sensibilidad: 85–95% Especificidad: 45–55%	Sensibilidad: 20–55% Especificidad: 38–90%
Infección respiratoria aguda (IRA) • Al menos tos, dolor de garganta, dificultad para respirar, rinorrea, con o sin fiebre, y • Juicio clínico que sugiera que los síntomas son por una infección	Sensibilidad: 94% Especificidad: 27%	Sensibilidad: 60–96% Especificidad: 10–45%
Infección respiratoria aguda grave (IRAG) • Gravedad (hospitalización), y • Proceso agudo (comienzo de los síntomas en los últimos 10 días), y • Fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), y • Tos	Sensibilidad: 45–70% Especificidad: 45–70%	Sensibilidad: 33–62% Especificidad: 31–77%

Fuente: modificado de la OMS¹⁰ y Kulkarni et al.¹⁹.

Uno de los puntos más complejos en este nuevo protocolo coordinado es el envío de muestras desde los CNG a los CCs-OMS, en el contexto del desarrollo de la vacuna antigripal anual¹⁸. Por el momento, se debe realizar únicamente el envío de aquellas muestras positivas para la gripe que hayan sido negativas para el SARS-CoV-2, bien sea en el laboratorio que envía o en otro laboratorio de referencia. En caso de no poder testarlas, los CCs-OMS solicitan la información sobre si han sido analizadas previamente o no, con el fin de no exponer a sus trabajadores al cultivo de un posible SARS-CoV-2. Ya que el periodo de envío de muestras desde los CNG a los CCs-OMS es tan reducido debido a la logística de fabricación de la vacuna antigripal, es importante coordinar y estructurar correctamente los tiempos en el laboratorio para disponer de toda la información antes de compartir las muestras. Es probable que en el futuro se necesiten compartir muestras positivas para SARS-CoV-2 si la continua aparición de VOI y VOC supone un reto para las vacunas frente a la COVID-19.

La caracterización genética resulta importante para la gripe, y lo va a ser igualmente para el SARS-CoV-2. La plataforma GISAID ha facilitado el acceso a las secuencias genéticas de virus de la gripe, y ha sido esencial para este mismo objetivo durante la pandemia de la COVID-19, pero con el SARS-CoV-2. El objetivo de subir estas secuencias a GISAID es doble. Por un lado, se necesita disponer de datos que ayuden a representar qué variantes circulan por diferentes zonas geográficas; y, por otro lado, conocer la representatividad en porcentaje de dichas variantes, para conocer su dinámica temporal. Para lograr estos objetivos, la OMS recomienda que los laboratorios con capacidad de secuenciar analicen alrededor del 10% de las muestras positivas para la gripe y el SARS-CoV-2 que reciban desde las redes centinela, realizando secuenciación del gen de la hemaglutinina (HA) para la gripe y de la espícula (S) para el SARS-CoV-2, o si pueden, secuenciación de genoma completo. Se deben priorizar aquellas muestras que tenga una carga viral elevada para obtener la mayor rentabilidad de este proceso.

Conclusiones

En resumen, los pasos esenciales para vigilar la COVID-19 de un modo similar a como se hace con los virus gripales consisten en adecuar los sistemas de vigilancia centinela para que busquen activamente el SARS-CoV-2 junto con la gripe a través del diagnóstico clínico, y la posterior confirmación mediante test de laboratorio en aquellos casos descritos con mayor vulnerabilidad. También es necesario dotar a los laboratorios de referencia de la capacidad diagnóstica, analítica y de bioseguridad necesaria para trabajar con

este nuevo virus. El reto de vigilar tanto la COVID-19 como la gripe al mismo tiempo es asumible si se tienen los medios necesarios y la implicación de los profesionales y dirigentes, ya que la infraestructura de los CNG y el GISRS, así como otras redes de laboratorios nacionales, cuenta con amplia experiencia y profesionales con suficientes conocimientos sobre cómo adaptar lo que ya se hacía, pero para un nuevo reto, la vigilancia y capacitación diagnóstica ante la COVID-19. Todas estas actuaciones tienen un objetivo claro, disponer de información útil para poder facilitar la respuesta de salud pública y mejorar la asistencia clínica.

Financiación

Este trabajo no ha tenido financiación para su realización.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, South Africa. *Int J Infect Dis*. 2022;116:38–42.
2. Modes ME. Clinical Characteristics and Outcomes Among Adults Hospitalized with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection During Periods of B.1.617.2 (Delta) and B.1.1.529 (Omicron) Variant Predominance - One Hospital, California, July 15 - September 23, 2021, and December 21, 2021 - January, 2022;27:71. *MMWR*. 2022.
3. Skegg D, Gluckman P, Boulton G, Hackmann H, Karim SSA, Piot P, et al. Future scenarios for the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;397:777–8.
4. WHO Global Influenza, Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. 2011 [consultado 14 Feb 2022] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44518>.
5. CDC. U.S. Influenza Surveillance: Purpose and Methods. 2021 [consultado 28 Abr 2022] Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/overview.htm>.
6. CDC. Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems 2001 [consultado 3 May 2022] Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5013a1.htm>.
7. Ministerio de Sanidad. Estrategia de vigilancia y control frente a COVID-19 tras la fase aguda de la pandemia 2022 [consultado 25 Abr 2022] Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Nueva.estrategia.vigilancia.y.control.pdf>.
8. Emanuel EJ, Osterholm M, Gounder CR. A National Strategy for the «New Normal» of Life With COVID. *JAMA*. 2022;327:211–2.
9. Hernández M, García-Morán E, Abad D, Eiros JM. GISAID: Iniciativa internacional para compartir datos genómicos del virus de la gripe y del SARS-CoV-2. 2021 [consultado 4 May 2022] Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos.propios/resp/revista_cdrom/Suplementos/Perspectivas/perspectivas15_hernandez_garciamorán_abad_eiros.pdf.

10. OMS. End-to-end integration of SARS-CoV-2 and influenza sentinel surveillance: revised interim guidance 2022 [consultado 12 Feb 2022] Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Integrated_sentinel_surveillance-2022.1.
11. WHO. Celebrating 70 years of GISRS (the Global Influenza Surveillance and Response System). 2022 [consultado 13 Feb 2022] Disponible en: [https://www.who.int/news/item/03-02-2022-celebrating-70-years-of-gisrs-\(the-global-influenza-surveillance-and-response-system\)](https://www.who.int/news/item/03-02-2022-celebrating-70-years-of-gisrs-(the-global-influenza-surveillance-and-response-system)).
12. Penttinen P, Pebody R. Influenza case definitions – Optimising sensitivity and specificity. *Eurosurveillance*. 2015;20, 21148.
13. 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.
14. OMS. Laboratory biosafety manual, 4 th edition, 2021 [consultado 13 Feb 2022] Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240011311>.
15. Barr IG, Rynehart C, Whitney P, Druce J. SARS-CoV-2 does not replicate in embryonated hen's eggs or in MDCK cell lines. *Eurosurveillance*. 2020;25, 2001122.
16. OMS. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19): Interim guidance, 28 January 2021 [consultado 13 Feb 2022] Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WPE-GIH-2021.1>.
17. CDC. CDC's Influenza SARS-CoV-2 Multiplex Assay and Required Supplies 2021 [consultado 13 Feb 2022] Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/multiplex.html>.
18. OMS. Operational guidance for sharing seasonal influenza viruses with WHO Collaborating Centres (?CCs)? under the Global Influenza Surveillance and Response System (?GISRS)? 2017 [consultado 13 Feb 2022] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259400>.
19. Kulkarni D, Ashcroft T, Lee B, Nundy M, Hartnup K, Bhattacharyya U, et al. A rapid review update- case definitions for surveillance integrated for influenza and COVID-19. 2021 [consultado 12 Feb 2022] Disponible en: https://www.ed.ac.uk/files/atoms/files/who_rapid_review_on_covid-19_clinical_features_and_intergrated_flu_surveillance_2021.pdf.