



Universidad de Valladolid

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**ANÁLISIS COMPARADO DE SISTEMAS
DE INFORMACIÓN EN EL ESTUDIO DEL
IMPACTO DE LA GRIPE EN LA ATENCIÓN
HOSPITALARIA**

Presentada por D. Víctor Quirós González para optar
al grado de Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dra. Dña. Paz Rodríguez Pérez
Dr. D. José Ángel Maderuelo Fernández
Dr. D. José María Eiros Bouza

Madrid, enero de 2024.

A la Dra. Paz Rodríguez, "in memoriam".

- Usted es tan niño – decía la anciana – que no ha tenido que ir a ninguna guerra. Pero no crea que eso es tan bueno. También me da algo de lástima. Los hombres vuelven más hombres de la guerra. Yo lo sé muy bien por el abuelo de la niña.
- Desgraciadamente – sonreía Pedro – yo soy pacífico. No me interesan más luchas que las de los virus con los anticuerpos.

“Tiempo de silencio”, Luis Martín-Santos (1962)

AGRADECIMIENTOS

La novela “La sombra del ciprés es alargada”, por la que Miguel Delibes ganó el Premio Nadal en 1947, comienza con Pedro, el protagonista y narrador de la historia, apuntando: *“Yo nací en Ávila, la vieja ciudad de las murallas, y creo que el silencio y el recogimiento casi místico de esta ciudad se me metieron en el alma nada más nacer”*. En mi viaje, que también comenzó en la ciudad de Santa Teresa, he precisado la orientación y ayuda de muchas personas, acentuada en los años de desarrollo de esta Tesis Doctoral. Sirvan estas líneas como merecido agradecimiento a algunos de los maestros, entrenadores y guías que me han acompañado.

En primer lugar, a los pacientes del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, con el deseo de recuperación y el convencimiento de que esta y otras muchas investigaciones de las que son generosos protagonistas, son el camino para evitar que nuevas personas enfermen o, en caso de que lo hagan, podamos prestarles una asistencia de calidad, segura y eficiente.

A los profesionales del centro. Por demostrar que el liderazgo compartido y el esfuerzo multidisciplinar mejoran los resultados clínicos. A mi hogar durante 4 años, el Servicio de Medicina Preventiva, donde Ana Haro, Mar Jiménez, Laura Chamorro, Vega E. Benito y Saray Martín, plantaron (creo que maravillosamente) la semilla de mi formación, que espero estar regando adecuadamente.

Al resto de instituciones con las que he colaborado a lo largo de los últimos 6 años y que, de un modo u otro, han sumado su visión al resultado que recoge esta memoria: Escuela Nacional de Sanidad, Centro Nacional de Epidemiología, Gerencia de Atención Primaria de Salamanca, Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, Servicio Territorial de Epidemiología de la Junta de Castilla y León en Salamanca, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), Hospital Universitario Vall d`Hebron (Barcelona) y Hospital Universitario de Torrejón. Mi casa en el sur de Madrid, el Hospital Universitario 12 de Octubre, merece un agradecimiento especial. También los compañeros y amigos que la habitan, y en concreto Carmen Martínez de Pancorbo, Julio Pascual, Andión Goñi, Pablo Serrano, Patricia Arratibel, José Luis Bernal, Pilar Arrazola, Abraham Pavón y Noelia García, que han colaborado de manera notable en el impulso final a este proyecto de investigación.

Al C.E.I.P. Comuneros de Castilla e I.E.S. Vasco de la Zarza, ambos en Ávila, por formarme, en el sentido más amplio y apasionante de la palabra. Espero no olvidar nunca que allí comenzó

todo. También a la Universidad de Salamanca, por invitarme a dedicar mi vida profesional a la prevención de las enfermedades y al acompañamiento y cuidado de las personas que las padecen. A Esade – Universidad Ramón Llull, por enseñarme que podemos conseguir lo anterior a través de la transformación de las organizaciones sanitarias. Y en esta última etapa, a los profesionales de ámbitos académicos y administrativos de la Universidad de Valladolid, en general, y del Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias de la Salud, en particular. Las respuestas ágiles y precisas, incluso en momentos de gran incertidumbre, han sido constantes.

Aunque resulte paradójico, dejo por escrito mi agradecimiento mayúsculo a algunas personas que no podrán leer estas líneas. De mis abuelos Victorino, Goyo y Luisa, y mis tíos Pepe y Víctor Miguel, aprendí lecciones mucho más importantes que cualquier proyecto de investigación. Qué suerte ser una pequeña rama de un árbol tan sólido. Sí leerá esta memoria mi abuela Eulogia, con la sabiduría propia de sus 95 años cargados de bondad y entrega. También mis padres y referentes absolutos, Goyo y Lola, a los que debo, entre muchísimas cosas, la apuesta decidida por nuestra educación, el placer por la lectura, el conocimiento desde niños de diferentes países y realidades y la mirada crítica ante las injusticias. Mi hermano y mi mitad, Diego, me enseña cada día que es posible arreglar el mundo con una sonrisa. A Marta, su compañera de viaje. A mi familia asturiana. A la familia de Laura, que ahora también es la mía, y a Laura, la última en llegar para cambiarlo todo, por hacerme mejor persona y quererme tan bien. Nos queda una vida juntos por delante.

Sin mis Directores este proyecto continuaría inacabado. Si el tren frenaba, José María Eiros, sonriente pero firme, añadía combustible y recuperábamos velocidad. Si la aceleración no podía sostenerse, José Ángel Maderuelo, metódico y reflexivo, pisaba ligeramente el freno. Más allá de sus brillantes aportaciones científico-técnicas, que explican los aciertos que pueda tener este proyecto, y aunque no dispongo de la voz de Humphrey Bogart, afirmo convencido que “este es el comienzo de una larga amistad”.

La dedicatoria de este trabajo y el agradecimiento más importante es para mi maestra, Paz Rodríguez. Jefa, te imagino sonriendo orgullosa y sé que ha merecido la pena.

Madrid, 12 de enero de 2024.

Víctor Quirós González

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

A

ARI: *Acute Respiratory Infection*. Infección Respiratoria Aguda.

APR-DRG: *All Patient Refined Diagnosis Related Groups*. Grupos Relacionados por el Diagnóstico del paciente.

ARN: Ácido ribonucleico.

B

BOCYL: Boletín Oficial de Castilla y León.

C

CAUSA: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

CCAA: Comunidades Autónomas.

CCAES: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias.

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

CE: Comisión Europea.

CGHCG: Casos Graves Hospitalizados Confirmados de Gripe.

CIE-10-ES: Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión, Modificación Clínica.

CNE: Centro Nacional de Epidemiología.

CNM: Centro Nacional de Microbiología.

COVID-19: *Coronavirus Disease 2019*. Enfermedad por coronavirus 2019.

CyL: Comunidad Autónoma de Castilla y León.

D - E

E: Especificidad.

EA: Evento Adverso.

ECDC: *European Centre for Disease Prevention and Control*. Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades.

EDO: Enfermedad de Declaración Obligatoria.

EISN: *European Influenza Surveillance Network*. Red Europea de Vigilancia de la Gripe.

EISS: *European Influenza Surveillance Scheme*. Sistema Europeo de Vigilancia de la Gripe.

EPINE: Estudio de Prevalencia de la Infección Nosocomial en España.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

ESPII: Emergencias de Salud Pública de Importancia Internacional.

EuroMOMO: *European Mortality Monitoring Activity*. Sistema de Monitorización de la Mortalidad en Europa.

F - G

GISN: *Global Influenza Surveillance Network*. Red Mundial de Vigilancia de la Gripe.

GUILD: *Guidance for Information about Linking Data sets.* Guía de información sobre la vinculación de conjuntos de datos.

H

H: Hemaglutinina.

HCE: Historia Clínica Electrónica.

I

IA: Inteligencia Artificial.

IBSAL: Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca.

IC: Intervalo de Confianza.

IgA: Inmunoglobulina A.

ILI: *Influenza-like illness.* Enfermedad tipo gripal / Presencia de síntomas gripales.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

IPC: Índice de Precios al Consumo.

IRAG: Infecciones Respiratorias Agudas Graves.

IRAS: Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria.

ISCIH: Instituto de Salud Carlos III.

J - K - L

LOPDGDD: Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.

M

MoMo: Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria.

MSSS: Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales. Actualmente, Ministerio de Sanidad.

N

N: Neuraminidasa.

NIVEL: *Netherlands Institute for Health Services Research.* Instituto Holandés de Investigación en Servicios de Salud.

NNT: Número de pacientes Necesarios para Tratar.

Ñ - O

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OP: Objetivo Principal.

OR: Odds Ratio.

OS: Objetivo Secundario.

P

PCR: *Polymerase Chain Reaction.* Reacción en cadena de la polimerasa.

Q - R

RAE-CMBD: Registro de Actividad de Atención Especializada – Conjunto Mínimo Básico de Datos.

RAR: Reducción Absoluta del Riesgo.

RCAR: Razón de Coste de estancia Ajustada a Riesgo.

RCSCyL: Red Centinela Sanitaria de Castilla y León.

REAR: Razón de la duración de la Estancia Ajustada por Riesgo.

REIN: *Renal Epidemiology and Information Network*. En Francia, Red de Epidemiología e Información Renales.

ReLEG: Red de Laboratorios Españoles de Gripe.

RENAVE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

REVA: Registro poblacional de Vacunaciones de Castilla y León.

RGPD: Reglamento General de Protección de Datos.

RMAR: Razón de Mortalidad Ajustada por Riesgo.

RSI: Reglamento Sanitario Internacional.

RT-PCR: *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*. Reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa.

S

S: Sensibilidad.

SACYL: Sistema Castellano y Leonés de Salud.

SARI: *Severe Acute Respiratory Infection*. Infección Respiratoria Aguda Grave.

SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavirus 2*. Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave.

SCACEST: Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del segmento ST.

SCASEST: Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del segmento ST.

ScVGE: Sistema centinela de Vigilancia de Gripe en España.

SDRA: Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda.

SNDS: *Système National des Données de Santé*. En Francia, Sistema Nacional de Datos de Salud.

SVGE: Sistema de Vigilancia de Gripe en España.

SGB: Síndrome de Guillain-Barré.

T

T1617: Temporada gripal 2016-2017.

T1718: Temporada gripal 2017-2018.

T1819: Temporada gripal 2018-2019.

TESSy: *The European Surveillance System*. Sistema europeo de vigilancia epidemiológica.

TSI: Tarjeta Sanitaria Individual.

U

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

UE: Unión Europea.

V

VIGIRA: Programa de Vigilancia Integrada de las Infecciones Respiratorias Agudas.

VPN: Valor Predictivo Negativo.

VPP: Valor Predictivo Positivo.

VRS: Virus Respiratorio Sincitial.

W – X – Y – Z.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Ejemplos de nomenclatura de cepas de virus de la gripe A aislados en humanos. Elaboración propia	10
Figura 2.- Incidencia semanal de gripe, a través del Sistema Centinela de Vigilancia de Gripe en España, en las temporadas 2014-2015 a 2019-2020. Fuente: CNE/ISCIII	12
Figura 3.- Fragmento del Boletín Oficial Extraordinario de la Provincia de Burgos. 4 de octubre de 1918. Archivo Municipal de Burgos	13
Figura 4.- Estimación de la carga de gripe en Estados Unidos, por temporada. Fuente: Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Division	14
Figura 5.- Líneas de actuación recomendadas por los CDC para la prevención y el control de la gripe en los centros sanitarios, en función del eslabón de la cadena epidemiológica sobre el que actúan. Elaboración propia	30
Figura 6.- Los cinco momentos para la higiene de manos. Extraído del “Manual técnico de referencia para la higiene de manos”, de la Organización Mundial de la Salud.....	32
Figura 7.- Mortalidad notificada y observada por todas las causas, en España y en Europa, estimadas base con un intervalo de confianza del 1% al 99%, en la temporada gripal 2017-2018. Adaptado de la información publicada por MoMo y EuroMOMO.....	45
Figura 8.- Plan de análisis de la Tesis Doctoral “Análisis comparado de sistemas de información en el estudio del impacto de la gripe en la Atención Hospitalaria”, incorporando las principales publicaciones derivadas de la misma	65
Figura 9.- Informe difundido desde el Servicio de Medicina Preventiva del CAUSA al resto de agentes clave del hospital, el miércoles, 17 de enero de 2018, a las 15.00h	68
Figura 10.- Vista aérea del Nuevo Hospital de Salamanca, junto al río Tormes. Fuente: SACYL.....	71
Figura 11.- Dimensiones de resultados contempladas por el consorcio ICHOM en la medida de los resultados centrados en el paciente para COVID-19.....	100

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Indicadores de vigilancia de casos hospitalizados con gripe en España, a lo largo de 5 temporadas.....	15
Tabla 2.- Principales fármacos antivirales utilizados en pacientes hospitalizados con gripe.....	20
Tabla 3.- Composición de las vacunas contra el virus de la gripe recomendadas por la OMS para su uso en el hemisferio norte, durante las últimas 3 temporadas	21
Tabla 4.- Principales características de los 3 tipos de precauciones ampliadas: gotas, aéreo y contacto.	33
Tabla 5.- Principales características de los sistemas de vigilancia de gripe dependientes de Atención Primaria y Hospitalaria en la UE.....	39
Tabla 6.- Análisis multicriterio de 3 alternativas de vigilancia universal de gripe en un hospital de tercer nivel. Elaboración propia a partir del consenso de expertos.....	64
Tabla 7.- Indicadores de la actividad de hospitalización del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca en el periodo 2016-2019	70

RESUMEN (castellano)

ANTECEDENTES Y OBJETIVO:

Las formas graves de gripe, más frecuentes en población infantil, mayores de 50 años y pacientes con patologías previas, conllevan una importante morbimortalidad e impactan significativamente en los hospitales, obligando a establecer medidas específicas de prevención y control de la infección. Sumado a las estrategias que acumulan mayor evidencia, como la vacunación anual de pacientes y profesionales o la adherencia a las precauciones estándar, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), recomiendan establecer mecanismos que permitan alertar rápidamente a los profesionales sanitarios sobre el incremento de la incidencia y la aparición de brotes en el centro. Partiendo de esta indicación, y considerando la escasa producción científica analizando esta estrategia y la gran variabilidad de sistemas de información disponibles, el objetivo principal del trabajo es determinar el impacto de la mejora de un sistema de vigilancia epidemiológica en los resultados clínicos y organizativos de los pacientes hospitalizados con gripe. Como objetivos secundarios, encontramos: identificar los elementos clave de un sistema de vigilancia de gripe que aporte valor a los pacientes y profesionales; evaluar la magnitud de la transmisión nosocomial de gripe en un hospital de agudos, a través de un sistema de vigilancia con búsqueda activa de casos nuevos; analizar la frecuencia de complicaciones en los pacientes hospitalizados con gripe, incluyendo en la vigilancia los eventos cardiovasculares; y delimitar la validez y utilidad del RAE-CMBD, respecto a un sistema de vigilancia epidemiológica, en la caracterización de los pacientes hospitalizados con gripe.

METODOLOGÍA:

Los principales agentes clínicos y gestores implicados en la monitorización de pacientes ingresados con gripe en un hospital de tercer nivel, el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), indicaron que existían 3 opciones de vigilancia universal: 1) Mantener un registro de casos con vigilancia pasiva; 2) Apostar por un sistema de vigilancia epidemiológica en tiempo real; y 3) Explorar la utilización de una fuente secundaria de datos, como el RAE-CMBD. Consecuentemente, la producción científica incluida en este trabajo por compendio de publicaciones corresponde al análisis comparado de cada una de las alternativas, con diseños diferenciados y armónicos, a lo largo de las temporadas de gripe 2016-2017 (T1617), 2017-

2018 (T1718) y 2018-2019 (T1819). En conjunto, se estudiaron 1.196 adultos hospitalizados en el CAUSA con gripe confirmada y se analizaron las 96.184 altas de este hospital entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2019, tuvieran o no diagnóstico de gripe.

“Real-time surveillance systems: Applicability for the control of influenza in acute care” (Influenza and Other Respiratory Viruses, 2020), es un estudio cuasiexperimental antes-después, en el que se compararon los casos de gripe detectados en adultos hospitalizados durante T1617 y los identificados tras la implementación del sistema de vigilancia en tiempo real en T1718. La intervención realizada consistió en la incorporación al sistema de vigilancia de gripe en el CAUSA de la realización de PCR en menos de 2 horas a todos los adultos con clínica compatible y criterios de hospitalización, comunicación inmediata de los resultados a los agentes implicados, registro y recogida de la información en tiempo real, coordinación estandarizada entre profesionales, seguimiento activo de la hospitalización y realización de controles ante la aparición de un caso de gripe nosocomial.

“Complicaciones de la gripe: información sobre eventos cardíacos a través de un sistema de vigilancia hospitalario” (Revista Clínica Española, 2022) es un estudio observacional y descriptivo que analizó los episodios de gripe en adultos que requirieron hospitalización en el CAUSA durante T1718 y T1819, independientemente de su gravedad, poniendo el foco en el desarrollo de complicaciones durante el ingreso y destacando los eventos cardiovasculares tras diagnóstico de gripe.

Por último, “Validez y utilidad del RAE-CMBD en el estudio de los pacientes hospitalizados con gripe” (Revista Española de Quimioterapia, 2023) es un estudio observacional retrospectivo de los pacientes ingresados con esta enfermedad en el CAUSA, durante T1718 y T1819. El emparejamiento de los episodios de hospitalización entre el RAE-CMBD y el sistema de vigilancia hospitalario, considerado el estándar de referencia, se realizó mediante la combinación del número de historia clínica del paciente y la fecha de ingreso, identificando los episodios del sistema de vigilancia con los episodios del RAE-CMBD con código CIE-10 J09*, J10* o J11* como diagnóstico principal o secundario.

RESULTADOS:

Tras la implementación del sistema de vigilancia de gripe en tiempo real, se incrementó significativamente el porcentaje de pacientes con diagnóstico y aislamiento precoz (13,7% vs. 68,2%, $p < 0,001$), disminuyó la transmisión nosocomial del virus del 17% al 9,2% ($p = 0,001$) y se

redujo en 2 días la estancia media de todos los pacientes hospitalizados con gripe (10 ± 13 vs. 8 ± 6 , $p < 0,001$). Asumiendo que la totalidad del efecto se debió a la intervención realizada, se obtuvo una Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) de 7,8% (por cada 100 pacientes en los que se implementó el sistema de vigilancia en tiempo real se redujeron casi 8 casos de gripe nosocomial) y un Número de pacientes Necesarios para Tratar (NNT) de 12,8 (tendríamos que implementar el sistema en 13 pacientes para evitar 1 caso de transmisión nosocomial).

La vigilancia activa de los adultos hospitalizados con gripe permitió cuantificar en un 32,7% el porcentaje de pacientes que presentaron, al menos, una complicación de la enfermedad durante el ingreso, con una mortalidad del 26,74%. La complicación más frecuente fue la neumonía (27% del total de adultos hospitalizados con gripe), seguida del fallo multiorgánico (9,5%), shock séptico (3,7%), SDRA (3,6%) y eventos cardíacos (2,5%), destacando el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). Mostraron una asociación estadísticamente significativa con la aparición de evento cardíaco post-gripe, la vacunación (OR 0,32; IC95% 0,13-0,83; $p=0,02$), el ingreso en UCI (OR 6,9; IC95% 1,64-29,1; $p=0,008$) y el fallo multiorgánico (OR 4,84; IC95% 1,73-13,53; $p=0,003$).

Se logró un emparejamiento cercano al 100% (97,74%) entre las dos fuentes de datos utilizadas, el sistema de vigilancia y el RAE-CMBD. La concordancia interobservadores para la identificación de los episodios con gripe fue elevada ($k = 0,828$) y el RAE-CMBD mostró una sensibilidad del 79,87%, especificidad del 99,72%, valor predictivo positivo del 86,71% y negativo del 99,54%. La razón de mortalidad ajustada por riesgo (RMAR) de los pacientes con gripe fue menor que la de los pacientes sin gripe: 0,667 (0,53–0,82) vs. 1,008 (0,98–1,04) y la razón de duración de la estancia ajustada por riesgo (REAR), mayor: 1,15 (1,12–1,18) vs. 1,00 (0,996–1,001). En el grupo de pacientes con gripe, también se observó una REAR menor en aquellos pacientes que ingresaron con gripe adquirida en la comunidad que los casos de transmisión nosocomial: 1 (0,98 – 1,03) vs. 1,93 (1,85 – 2,02) y en los pacientes vacunados que los pacientes sin vacunar: 1,08 (1,04 – 1,11) vs. 1,23 (1,19 – 1,27).

CONCLUSIONES:

La vigilancia activa de los pacientes hospitalizados con gripe incrementa la seguridad de pacientes y profesionales al disminuir la transmisión nosocomial del virus; mejora la efectividad, puesto que aumenta la capacidad de detección de casos nuevos y la calidad de los datos; aumenta la eficiencia de la organización, ya que contribuye a la reducción de la estancia

hospitalaria; y permite responder a hipótesis de investigación clínica y epidemiológica. La gripe genera importantes complicaciones en más de un tercio de los pacientes hospitalizados. Aunque la mayoría son de carácter respiratorio, también destacan, por su elevada mortalidad, los eventos cardíacos. En este sentido, el sistema de vigilancia implantado ha puesto de manifiesto el papel protector de la vacunación en el desarrollo de un evento cardíaco tras gripe. La demostración de la concordancia y validez del RAE-CMBD con los datos del sistema de vigilancia epidemiológico, multiplica la información y amplía el conocimiento de la enfermedad. No obstante, no sustituye a la vigilancia activa de casos, debido a su carácter retrospectivo y a la insuficiente capacidad de detección de la transmisión nosocomial.

Como conclusión para la práctica, se recomienda extender nuestra experiencia a otros centros sanitarios, aprovechando el enorme valor interno de la vigilancia epidemiológica como herramienta efectiva de colaboración entre profesionales y garante de la seguridad de los pacientes y la sostenibilidad del sistema. Como conclusión para la investigación, las líneas de trabajo futuras deberán incluir la profundización en los hallazgos, la automatización de los datos con incorporación de información de otros niveles asistenciales y el modelado predictivo.

ABSTRACT (English)

BACKGROUND AND OBJECTIVE:

Severe forms of influenza are more frequent in infants, those over 50 years of age and patients with previous pathologies and lead to a high morbidity and mortality rate and have a significant impact on hospitals, making it necessary to establish specific infection prevention and control measures. In addition to the most evidence-based strategies, such as annual vaccination of patients and professionals or standard precautions, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommends establishing mechanisms to rapidly alert healthcare professionals to increased incidence and outbreaks at the facility. Based on this indication and considering the scarce literature analysing this strategy and the great variability of available information systems, the main objective of the study is to determine the impact of the improvement of an epidemiological surveillance system on the clinical and organisational outcomes of patients hospitalised with influenza. Secondary objectives are: to identify the key elements of an influenza surveillance system that provides value to patients and professionals; to assess the magnitude of nosocomial transmission of influenza in a hospital, through a surveillance system with active search for new cases; to analyse the frequency of complications in patients hospitalised with influenza, including cardiovascular events in the surveillance; and to determine the validity and usefulness of the RAE-CMBD, compared to an epidemiological surveillance system, in the characterisation of patients hospitalised with influenza.

METHODS:

The main clinical and operational stakeholders involved in the monitoring of patients admitted with influenza in a tertiary level hospital, the Salamanca University Hospital (CAUSA), indicated that there were 3 options for universal surveillance: 1) Maintain a case register with passive surveillance; 2) Opt for a real-time epidemiological surveillance system; and 3) Explore the use of a secondary data source, such as the RAE-CMBD. Consequently, the scientific articles included in this compendium of publications correspond to the comparative analysis of each of the alternatives, with differentiated and harmonic designs, throughout the 2016-2017 (S1617), 2017-2018 (S1718) and 2018-2019 (S1819) influenza seasons. Overall, we studied 1,196 adults hospitalised in CAUSA with confirmed influenza and analysed the 96,184 discharges from this

hospital between 1 January 2017 and 31 December 2019, whether or not they had a diagnosis of influenza.

"Real-time surveillance systems: Applicability for the control of influenza in acute care" (Influenza and Other Respiratory Viruses, 2020), is a quasi-experimental before-after study comparing influenza cases detected in hospitalised adults during S1617 and those identified after implementation of the real-time surveillance system in S1718. The intervention consisted of incorporating into the CAUSA influenza surveillance system the performance of PCR in less than 2 hours in all adults with compatible clinical symptoms and hospitalisation criteria, immediate communication of the results to the agents involved, recording and collection of information in real time, standardised coordination between professionals, active monitoring of hospitalisation and screening if a case of nosocomial influenza appears.

"Influenza complications: Reporting cardiac events through a hospital surveillance system" (Revista Clínica Española, 2022) is an observational and descriptive study that analysed influenza episodes in adults requiring hospitalisation in the CAUSA during S1718 and S1819, regardless of their severity, focusing on the development of complications during admission and highlighting cardiovascular events after influenza diagnosis.

Finally, "Validity and usefulness of the RAE-CMBD studying patients hospitalised with influenza" (Revista Española de Quimioterapia, 2023) is a retrospective observational study of patients admitted with this disease to the CAUSA during S1718 and S1819. The matching of hospitalisation episodes between the RAE-CMBD and the hospital surveillance system, considered the reference standard, was performed by combining the patient's medical record number and date of admission, identifying episodes from the surveillance system with RAE-CMBD episodes with ICD-10 code J09*, J10* or J11* as principal or secondary diagnosis.

RESULTS:

After implementation of the real-time influenza surveillance system, the percentage of patients with early diagnosis and isolation was significantly increased (13.7% vs. 68.2%, $p < 0.001$), nosocomial transmission of the virus decreased from 17% to 9.2% ($p = 0.001$) and the average length of stay of all patients hospitalised with influenza was reduced by 2 days (10 ± 13 vs. 8 ± 6 , $p < 0.001$). Assuming that the entire effect was due to the intervention, we obtained an Absolute Risk Reduction (ARR) of 7.8% (for every 100 patients in which the real-time surveillance system was implemented, almost 8 cases of nosocomial influenza were reduced)

and a Number Needed to Treat (NNT) of 12.8 (we would have to implement the system in 13 patients to avoid 1 case of nosocomial transmission).

Active surveillance of adults hospitalised with influenza made it possible to quantify the percentage of patients with at least one complication of the disease during hospitalisation at 32.7%, with a mortality rate of 26.74%. The most frequent complication was pneumonia (27% of all adults hospitalised with influenza), followed by multi-organ failure (9.5%), septic shock (3.7%), ARDS (3.6%) and cardiac events (2.5%), most notably non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI). Vaccination (OR 0.32; 95%CI 0.13-0.83; p=0.02), ICU admission (OR 6.9; 95%CI 1.64-29.1; p=0.008) and multi-organ failure (OR 4.84; 95%CI 1.73-13.53; p=0.003), showed a statistically significant association with cardiac events after influenza.

A near 100% match (97.74%) was achieved between both data sources, the surveillance system and the RAE-CMBD. Inter-observer agreement for the identification of influenza episodes was high ($k = 0.828$) and the RAE-CMBD showed a sensitivity of 79.87%, specificity of 99.72%, positive predictive value of 86.71% and negative of 99.54%. The risk-adjusted mortality ratio (RMAR) of patients with influenza was lower than that of patients without influenza: 0.667 (0.53-0.82) vs. 1.008 (0.98-1.04) and the risk-adjusted length of stay ratio (REAR) higher: 1.15 (1.12-1.18) vs. 1.00 (0.996-1.001). In the influenza group, a lower REAR was also observed in those patients admitted with community-acquired influenza than nosocomial transmission cases: 1 (0.98 - 1.03) vs. 1.93 (1.85 - 2.02) and in vaccinated versus unvaccinated patients: 1.08 (1.04 - 1.11) vs. 1.23 (1.19 - 1.27).

CONCLUSIONS:

Active surveillance of patients hospitalised with influenza increases the safety of patients and professionals by reducing nosocomial transmission of the virus; improves effectiveness, as it increases the capacity to detect new cases and the quality of data; increases organisational efficiency, as it contributes to the reduction of hospital stay; and allows answering clinical and epidemiological research hypotheses. Influenza causes major complications in more than one third of hospitalised patients. Although most of these are respiratory, cardiac events also stand out, with a high mortality rate. The surveillance system established has shown the protective role of vaccination in the development of a cardiac event after influenza. The validity of the RAE-CMBD was proved with the data from the epidemiological surveillance system, which multiplies the information and broadens the knowledge of the disease. However, it does not

replace active surveillance of cases, due to its retrospective approach and insufficient capacity to detect nosocomial transmission.

As a conclusion for clinical practice, we recommend extending our experience to other hospitals, taking advantage of the enormous internal value of epidemiological surveillance as an effective tool for collaboration between professionals and a guarantor of patient safety and efficiency. As a conclusion for research, future studies should include further study of the findings, automation of data with incorporation of information from other levels of care and predictive modelling.

ÍNDICE

Capítulo 1. ESTRUCTURA DE LA MEMORIA.....	3
Capítulo 2. INTRODUCCIÓN	7
2.1.- La infección por virus gripales	9
2.1.1.- <i>Concepto y etiología.</i>	
2.1.2.- <i>Mecanismo de transmisión y patogénesis.</i>	
2.1.3.- <i>Epidemiología e impacto asistencial.</i>	
2.1.4.- <i>Manifestaciones clínicas.</i>	
2.1.5.- <i>Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.</i>	
2.1.6.- <i>Vacunación frente a la gripe.</i>	
2.2.- La gripe en la Atención Hospitalaria.....	24
2.2.1.- <i>Organización de la atención hospitalaria en España.</i>	
2.2.2.- <i>Infección por virus gripales asociada con la asistencia sanitaria.</i>	
2.2.3.- <i>Medidas de prevención y control de la gripe en los hospitales.</i>	
2.3.- Sistemas de información en gripe	35
2.3.1.- <i>Marco teórico y legislativo.</i>	
2.3.2.- <i>Sistemas de vigilancia de gripe en Europa.</i>	
2.3.3.- <i>Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE).</i>	
2.3.4.- <i>Vigilancia integrada de las infecciones respiratorias agudas.</i>	
2.3.5.- <i>Fuentes secundarias de datos de posible utilidad en gripe.</i>	
Capítulo 3. JUSTIFICACIÓN.....	51
Capítulo 4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	57
Capítulo 5. METODOLOGÍA.....	61
5.1.- Marco metodológico general y plan de análisis.....	63
5.2.- Diseños específicos e intervención	66
5.3.- Contexto	70
5.4.- Variables a estudio	72
5.5.- Análisis estadístico	73
Capítulo 6. COMPENDIO DE PUBLICACIONES	75
Artículo 1.- <i>Real-time surveillance systems: Applicability for the control of influenza in acute care (Influenza and Other Respiratory Viruses, 2020).</i>	79

Artículo 2.- Complicaciones de la gripe: información sobre eventos cardíacos a través de un sistema de vigilancia hospitalario (Revista Clínica Española, 2022).	81
Artículo 3.- Validez y utilidad del RAE-CMBD en el estudio de los pacientes hospitalizados con gripe (Revista Española de Quimioterapia, 2023).	83
Capítulo 7. DISCUSIÓN INTEGRADORA.....	85
Capítulo 8. CONCLUSIONES	105
Capítulo 9. BIBLIOGRAFÍA.....	109
Capítulo 10. ANEXOS	129
ANEXO 1. Artículos científicos enmarcados en el Plan de Investigación de la Tesis Doctoral, no incluidos en el apartado “Compendio de publicaciones”.	131
ANEXO 2. Otras contribuciones científicas de interés.	133
ANEXO 3. Reconocimiento a la contribución y colaboración en la red ISARIC (International Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium).....	137

Capítulo 1. ESTRUCTURA DE LA MEMORIA



Con el objetivo de facilitar la lectura y análisis de la memoria titulada “Análisis comparado de Sistemas de Información en el estudio del impacto de la gripe en la Atención Hospitalaria”, presentada por D. Víctor Quirós González para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valladolid, este primer capítulo pretende mostrar el hilo conductor de los contenidos incluidos en el documento.

La **Introducción** al tema de estudio, desarrollada en las páginas 7-50, recoge la situación y antecedentes de 3 temas interrelacionados, que suponen los ejes en los que se sostiene este trabajo. En primer lugar, se describen las características generales de los virus gripales. Después, se comparte el impacto de la enfermedad en la Atención Hospitalaria, así como las principales medidas de prevención y control implementadas en los centros sanitarios. Por último, se profundiza en el ecosistema nacional y continental en lo relativo al registro, notificación y vigilancia de los casos, exponiendo posibles fuentes de información adicionales.

Una vez compartido el diagnóstico de situación, en las páginas 51-60 se explicitan los motivos por los que consideramos pertinente el proyecto de investigación (**Justificación**) y se establece la **Hipótesis** del estudio: “La mejora en los sistemas actuales de vigilancia epidemiológica de gripe en Atención Hospitalaria, aumenta los conocimientos de la enfermedad y sus complicaciones y repercute positivamente en los resultados asistenciales de los pacientes y en la efectividad de las estrategias organizativas adoptadas”. Consecuentemente, se describen los **Objetivos principales y secundarios** del trabajo.

Al tratarse de una Tesis doctoral por compendio de publicaciones, el apartado de “**Metodología**” (páginas 61-74), supone la antesala de la producción científica derivada del proyecto de investigación. Por ello, pretende transmitir una visión global, a partir de la descripción del marco metodológico general y el plan de análisis, los tipos de estudios epidemiológicos empleados, la población diana o el contexto de la investigación, reservando la explicación detallada de los aspectos analíticos de cada una de las experiencias para el bloque posterior.

La sección “**Compendio de publicaciones**”, iniciándose en la página 75 del documento, parte de una ficha conjunta con la información general y métricas de los respectivos trabajos y revistas, continuando con el resumen de los 3 originales seleccionados, respetando el orden en el que fueron publicados y que coincide con el hilo conductor del trabajo: “Real-time surveillance systems: Applicability for the control of influenza in acute care” (*Influenza and*

Other Respiratory Viruses, 2020), “Complicaciones de la gripe: información sobre eventos cardíacos a través de un sistema de vigilancia hospitalario” (*Revista Clínica Española*, 2022) y “Validez y utilidad del RAE-CMBD en el estudio de los pacientes hospitalizados con gripe” (*Revista Española de Quimioterapia*, 2023). Todos los artículos se estructuran según el modelo IMRyD: Introducción, Métodos, Resultados y Discusión. La producción científica que responde a hipótesis más concretas derivadas del planteamiento general, destacando los artículos “Impacto de la transmisión nosocomial del virus de la gripe en un hospital de agudos” (*Revista Española de Salud Pública*, 2018) y “Transmisión nosocomial comparada de los virus gripales” (*Medicina Clínica*, 2020), se incluye como anexo en la parte final de la memoria.

Las páginas 85-104 recogen una **discusión integradora** de los resultados obtenidos en la producción científica incorporada a la memoria. No pretende reiterar aspectos ya comentados en las discusiones de los artículos que pudieran responder a cuestiones muy específicas, sino profundizar y consolidar las principales ideas que, consideramos, se desprenden de este trabajo y responden a los objetivos principales: impacto de la gripe en un hospital terciario a lo largo de varias temporadas (no centrado únicamente en los casos más graves), información que podemos obtener a través de un sistema de vigilancia prospectivo (superando la visión de simple registro de datos a posteriori), efectividad lograda al convertir un sistema de vigilancia en una red multinivel de equipos clínicos y posibilidad de enriquecimiento de la misma con fuentes de datos secundarias. Además, señalamos las principales limitaciones del estudio y proponemos la dirección futura de nuestras líneas de trabajo, algunas de ellas ya iniciadas con la pandemia COVID-19 como laboratorio.

Por último, se sintetiza todo lo anterior en las **conclusiones** (páginas 105-109), que toman forma de 5 enunciados breves.

A lo largo del documento y respetando los apartados fundamentales anteriores, se incorporan también secciones específicas para el listado de abreviaturas, las tablas y figuras incluidas, referencias bibliográficas, otras contribuciones científicas de interés y anexos que permiten ampliar la información del cuerpo de la memoria.

Capítulo 2. INTRODUCCIÓN



2.1.- La infección por virus gripales

2.1.1.- Concepto y etiología

La gripe se define como “*la enfermedad infecciosa respiratoria aguda con manifestaciones sistémicas, producida por virus gripales*”^[1].

Los influenzavirus, de la familia *Orthomyxoviridae*, se dividen en 4 géneros (A, B, C y D) en función de los antígenos proteicos de la matriz y de la nucleocápside, y poseen un genoma ARN segmentado, con 7 u 8 fragmentos, lineal, monocatenario y de sentido negativo. Los géneros A y B, ambos con 8 fragmentos de ARN, son los causantes de la mayoría de los casos de gripe durante las ondas epidémicas anuales. Los virus gripales C ocasionan patología respiratoria leve o, en muchos casos, infección asintomática^[2]. Los virus del subgrupo D, asociados habitualmente a las infecciones en ganado, no se cree que puedan tener repercusión sobre humanos. El virus de la gripe A se clasifica, a su vez, en subtipos determinados por los antígenos de superficie hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Encontramos 18 subtipos de H, de H1 a H18, siendo las principales H1, H2 y H3, y 11 subtipos de N, de N1 a N11, destacando N1 y N2^[3]. De estas posibles combinaciones surgen subtipos de virus A de circulación habitual en humanos, como A (H1N1) y A (H3N2).

Centrándonos en los virus de la gripe A y B, debemos mencionar características diferenciales de gran relevancia en la dinámica de la enfermedad. El virus A, aislado en aves, cerdos y otros animales, presenta con frecuencia mutaciones puntuales en el gen que codifica la hemaglutinina, ocasionando variaciones antigénicas menores (*antigenic drifts*)^[4], que podemos encontrar en las cepas A (H1N1) y A (H3N2). Esta enorme variabilidad del virus dificulta la disponibilidad de vacunas completamente efectivas cada temporada. Las pandemias ocasionadas por virus gripales han ocurrido cuando estos cambios antigénicos fueron mayores (*antigenic shifts*)^[5], tras recombinación de segmentos de su ARN. El virus B, cuya circulación se limita a humanos y con cambios mucho más lentos que los del virus de la gripe A, se clasifica en dos linajes presentes en nuestro medio: Victoria y Yamagata.

La nomenclatura de los influenzavirus propuesta por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1980^[6], incluye el tipo de virus, el hospedador de origen, la localización geográfica, el

número de cepa, la fecha de aislamiento y, para los virus de la gripe A, sus subtipos de H y N. La figura 1 muestra ejemplos de esta denominación de consenso internacional. Como excepciones a esta norma, el virus que ocasionó la pandemia de 2009, recibió el nombre de A (H1N1)pdm09, para distinguirlo de los virus de la gripe A (H1N1) de circulación habitual. Además, cuando el virus que causa enfermedad en humanos circula habitualmente en cerdos, se denomina variante del virus, incluyendo la letra “v” en su denominación (ej. virus A (H3N2)v).

Tipo de virus		Lugar de aislamiento	Número de cepa	Año de aislamiento	Subtipo de virus
A	/	New Jersey	8	76	(H1N1)
A	/	England	12	64	(H2N2)
A	/	Port Chalmers	1	73	(H3N2)

Figura 1.- Ejemplos de nomenclatura de cepas de virus de la gripe A aislados en humanos. Elaboración propia.

2.1.2.- Mecanismo de transmisión y patogénesis

En la cadena epidemiológica de un proceso infeccioso intervienen tres eslabones principales: la fuente de infección o reservorio, la población susceptible y, entre los dos anteriores, el medio que actúa como vehículo de transmisión y que será aprovechado por el microorganismo para pasar de su hábitat a la población susceptible^[7]. Aunque en la práctica los límites son algo más difusos^[8], tradicionalmente se clasifican estos mecanismos de transmisión en: 1) Contacto: ocurre cuando los microorganismos se transfieren de una persona portadora a otra persona sin un objeto o persona intermediaria (contacto directo), o implicando la transferencia a través de un objeto o persona intermediaria contaminada, como las manos o dispositivos sanitarios compartidos entre pacientes (contacto indirecto); 2) Gotas: a través de gotas de gran tamaño, mayores de 5 micras y denominadas gotitas de Pflügge, que se generan al hablar, toser o estornudar y alcanzan las mucosas o la conjuntiva del huésped susceptible. 3) Aérea: por diseminación de gotículas (gotas evaporadas de tamaño menor o igual a 5 micras, denominadas núcleos de Well) o de partículas de polvo, vehiculizadas por el aire, que contienen el agente infeccioso. Estas gotas evaporadas, por su pequeño tamaño, pueden

permanecer en el aire durante largos períodos de tiempo conteniendo microorganismos, extendiéndose ampliamente con las corrientes de aire^[9].

Pese a que se ha descrito la transmisión de virus gripales a través de los tres mecanismos anteriores^[10,11], su forma de contagio principal son las gotas de gran tamaño^[12], de manera similar a microorganismos como *Bordetella pertussis*, bacteria responsable de la tos ferina, y *Neisseria meningitidis*, bacteria causante de la meningitis y otras formas de enfermedad meningocócica. Por ello, se requiere un contacto estrecho entre la fuente de infección y el receptor, que habitualmente se cuantifica en una distancia inferior a 1 metro, ya que estas gotas tienden a depositarse.

El virus infecta preferentemente a células respiratorias epiteliales ciliadas cilíndricas, pero también a células mucosas, macrófagos y células alveolares. Se replica durante un periodo aproximado de 4 a 6 horas, a partir del cual se extiende a las células vecinas, ocasionando una infección extensa del sistema respiratorio^[1], donde queda localizado. Los síntomas sistémicos tan característicos de la gripe, como la fiebre, la cefalea y las mialgias, probablemente estén mediados por citoquinas, como el interferón α o las interleuquinas IL 6 y 8, al no haberse recuperado el virus en sangre ni en otros sistemas.

Aspectos como la inmunidad en la infección por virus gripales, el cese de la dispersión tras 2-5 días del comienzo de los síntomas o los mecanismos de curación de la enfermedad, son complejos y poseen aspectos no suficientemente conocidos^[13]. En la respuesta inmune a la infección participa la inmunidad natural y la inmunidad específica humoral y celular. El mayor nivel de protección proviene de los anticuerpos frente a la hemaglutinina, considerando inmunes a las personas con título de anticuerpos superiores a 40. Los anticuerpos IgA segregados en las vías respiratorias, linfocitos T proliferativos, linfocitos T citotóxicos y linfocitos citolíticos naturales, también juegan un papel relevante en la protección frente a la infección.

2.1.3.- Epidemiología e impacto asistencial

La infección por virus gripales, a nivel poblacional, puede cursar en forma de brotes epidémicos locales u ocasionando pandemias. Los brotes de gripe interpandémicos tienen lugar en los países templados de ambos hemisferios durante los meses de invierno, con una duración aproximada de 3 meses, un pico de incidencia a las 2-4 semanas del inicio y un

comienzo y fin brusco^[14]. En las zonas tropicales y subtropicales, estos brotes pueden producirse durante todo el año, aunque son más frecuentes en los meses más fríos y durante la temporada de lluvias^[15]. La incidencia aumenta inicialmente en población infantil, posteriormente en adultos, seguido de hospitalizaciones por complicaciones de la enfermedad y descompensación de patologías crónicas y, por último, registrándose un aumento de la mortalidad. Estos brotes interpandémicos se deben a variaciones antigénicas menores (*antigenic drifts*) por mutaciones puntuales en el gen que codifica la H^[5]. La figura 2 muestra la curva epidemiológica de la gripe en España, durante las 6 temporadas previas a la pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2.

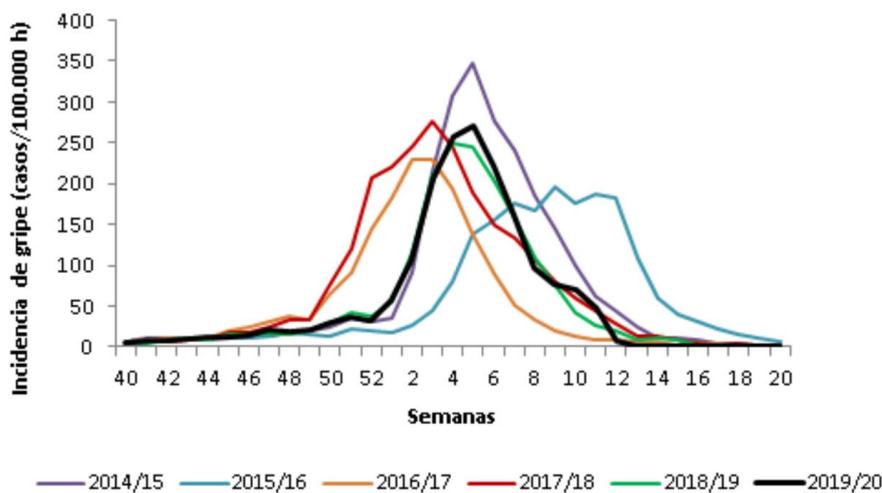


Figura 2.- Incidencia semanal de gripe, a través del Sistema Centinela de Vigilancia de Gripe en España, en las temporadas 2014-2015 a 2019-2020. Fuente: CNE/ISCIII.

Aunque la periodicidad exacta es imposible de determinar, en intervalos de entre 10 y 40 años se producen nuevas pandemias de gripe, siempre ocasionadas por el virus de la gripe A^[1], al sufrir su H y N cambios antigénicos mayores (*antigenic shifts*). Cuando estos cambios se han producido simultáneamente en ambos antígenos, han tenido lugar las pandemias de mayor gravedad. En los años 1918 y 1919, se estima que el virus A (H1N1), una adaptación de un virus aviar, infectó a alrededor de 500 millones de personas^[16], un tercio de la población mundial, ocasionando 50 millones de fallecimientos^[17]. La gripe de 1918, conocida como “gripe española” al ser el país en el que primero se notificaron casos de enfermedad, mientras otros Estados combatían en la 1ª Guerra Mundial bajo una estricta censura informativa^[18], tuvo un

elevado impacto en personas menores de 40 años. La escasez de medidas farmacológicas terapéuticas y preventivas llevó a diferentes instituciones a recomendar por primera vez actuaciones vigentes en la actualidad para el control de muchas enfermedades infecciosas, como el distanciamiento físico, el aislamiento de los casos y la cuarentena de los contactos, el uso de mascarillas, la ventilación frecuente o la limpieza de superficies (Figura 3).

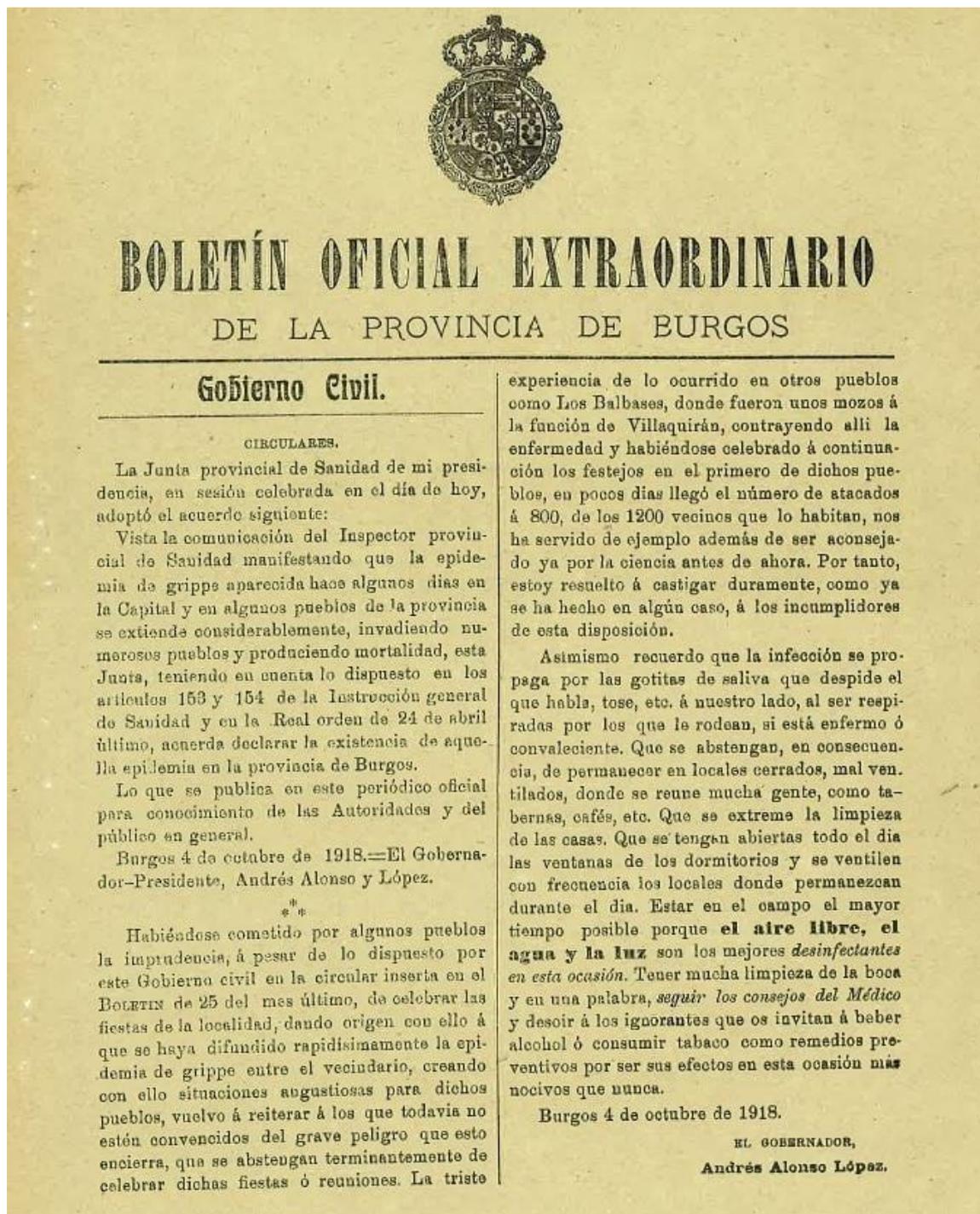


Figura 3.- Fragmento del Boletín Oficial Extraordinario de la Provincia de Burgos. 4 de octubre de 1918. Archivo Municipal de Burgos.

En 1957, el virus de la gripe A (H2N2), partiendo de Singapur y Hong Kong causó más de un millón de muertes en todo el mundo^[19]. Otro virus de tipo A identificado por primera vez en Estados Unidos, el H3N2, ocasionó un millón de muertes entre 1968 y 1969^[20] y continúa circulando en la actualidad como virus estacional. Un nuevo virus A (H1N1), se identificó en 1977 en China y la Unión Soviética^[21], y compartió con la gripe de 1918 la afectación preferente de individuos jóvenes. La última pandemia declarada por la OMS con un virus gripal como agente etiológico, tuvo lugar en los años 2009 y 2010, con 284.400 fallecimientos estimados por la cepa (H1N1)pdm09^[22,23], fruto del reagrupamiento entre un virus de la gripe humano, un virus aviar y otro porcino.

Desde agosto de 2010 y hasta la primavera de 2020, los virus gripales mantuvieron un comportamiento estacional. El análisis de la carga de enfermedad en Estados Unidos determinó que en este periodo se produjeron entre 9 y 41 millones de casos sintomáticos anuales, de 140.000 a 710.000 hospitalizaciones y entre 12.000 y 52.000 muertes cada año^[24,25]. La figura 4 detalla esta serie temporal.

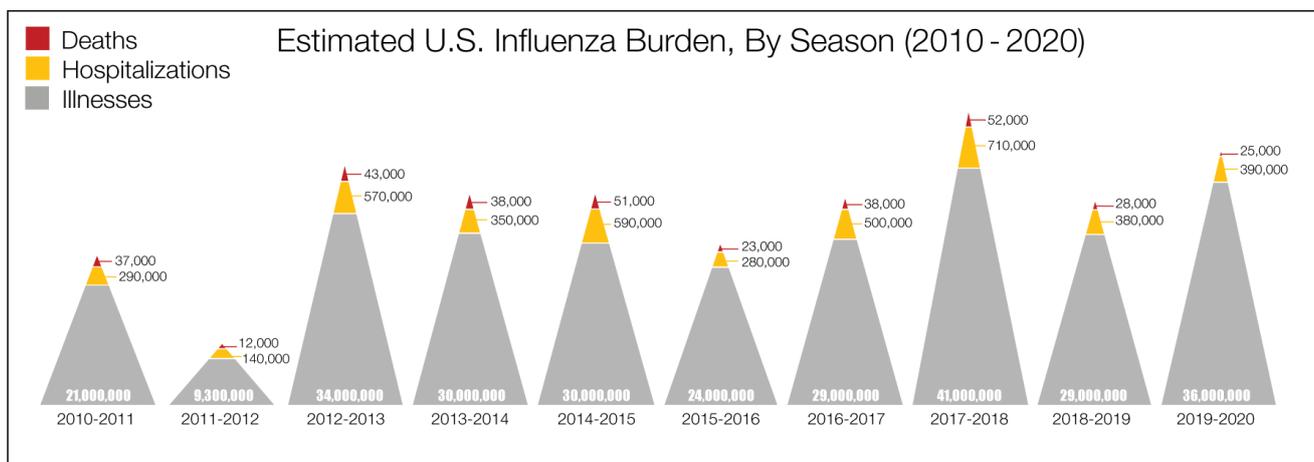


Figura 4.- Estimación de la carga de gripe en Estados Unidos, por temporada. Fuente: Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Division.

En España, en la temporada 2019-2020, cuya vigilancia abarcó desde la semana 40 de 2019 hasta la semana 20 de 2020^[26], se alcanzó un pico máximo de incidencia de gripe de 270,3 casos por 100.000 habitantes, con 619.000 casos confirmados en las consultas de Atención Primaria, 27.200 hospitalizaciones con gripe confirmada, 1.800 pacientes ingresados en UCI y alrededor de 4.000 muertes atribuibles a la gripe. Por grupos de edad y de manera similar a las

temporadas previas, las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe se observaron en los menores de 4 años (4.857,6 casos/100.000 habitantes), seguido de las personas con una edad comprendida entre 5 y 14 años (3.710,9 casos/100.000 habitantes), del grupo 15-64 años (1.435,7 casos/100.000 habitantes) y los mayores de 64 años (667,5 casos/100.000 habitantes). La tasa acumulada de hospitalización de pacientes con gripe confirmada independientemente de su gravedad fue de 59,9 casos/100.000 habitantes (IC 95%: 45,9-78,1). Del total de casos hospitalizados, el 6,9% requirieron ingreso en UCI (IC 95%: 6,4-7,3), con una letalidad entre los pacientes hospitalizados con gripe del 3,5% (IC 95% 3,1-3,8). La tabla 1 recoge los indicadores de vigilancia de casos hospitalizados con gripe en España, en las 5 temporadas previas a la pandemia por SARS-CoV-2.

Tabla 1. - Indicadores de vigilancia de casos hospitalizados con gripe en España, a lo largo de 5 temporadas.

Indicador	Temporada gripal				
	2015-2016	2016-2017	2017-2018	2018-2019	2019-2020
Tasa global de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad (nº casos/100.000 hab.)	2.004,2	1.650,0	2.313,7	1.801,1	2.160,8
Pacientes hospitalizados con gripe confirmada independientemente de su gravedad					
Tasa acumulada de hospitalización (nº casos/100.000 hab.)	Información no incluida en el SVGE durante estas temporadas		115,5	76,4	59,9
Ingreso en UCI			7,5%	8,6%	6,9%
Letalidad			5,7%	6,1%	3,5%
Casos graves hospitalizados confirmados de gripe					
Tasa acumulada de hospitalización (nº casos/100.000 hab.)	15,8	15,9	28,1	22,7	17,7
Ingreso en UCI	35,1%	21,7%	21,8%	23,2%	24,7%
Letalidad	12,2%	16,6%	17,4%	17,5%	13,1%

Elaboración propia a partir de los datos del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE).

La dinámica de la gripe y otros virus respiratorios se vio alterada a partir de octubre de 2020 por la pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2. En Estados Unidos se ha reportado la menor actividad gripal desde el año 1977, primera temporada con registros^[27]. Las causas de esta

disminución de casos son inciertas, aunque parte del efecto pudo deberse a la generalización de medidas de prevención y control de las infecciones respiratorias, como la reducción de la movilidad o el uso de mascarillas^[28].

2.1.4.- Manifestaciones clínicas

La gripe se caracteriza por un conjunto de síntomas generales de comienzo repentino, tras un periodo de incubación de entre 18 y 72 horas^[29], que incluye cefalea, febrícula, mialgias y malestar general. También están presentes signos y síntomas de vías respiratorias, como tos y faringitis. Pese a estos rasgos comunes, la variabilidad clínica de esta patología es muy importante, desde cuadros leves similares a un resfriado común, hasta situaciones de gran afectación que pueden ocasionar el fallecimiento del paciente^[30]. Los cuadros de mayor gravedad y que, por tanto, requieren con mayor frecuencia atención hospitalaria, tienen lugar en la población infantil menor de 2 años, las personas mayores de 50 años, mujeres embarazadas, población de cualquier edad con patologías crónicas, personas con inmunodepresión primaria y secundaria y residentes en centros sociosanitarios. Aunque sea menos frecuente en nuestro medio, también se ha descrito la peor evolución de la enfermedad en la población indígena estadounidense^[5]. Además, la sintomatología y gravedad de la infección oscila en función del tipo de virus, destacando los vómitos y diarrea en los casos de la pandemia de gripe H1N1 de 2009 y 2010^[31], o la parotiditis en las personas infectadas por el virus A (H3N2) en 2014^[32,33].

La gripe no complicada presenta un curso evolutivo típico, comenzando con fiebre que alcanza temperaturas elevadas las primeras 12 horas y que se mantiene durante, aproximadamente, 3 días^[4]. Una vez que ceden los síntomas sistémicos, se incrementan las manifestaciones respiratorias, con persistencia de la tos y faringitis hasta dos semanas tras el inicio. La astenia postgripal es breve en la mayoría de los casos, aunque en ancianos puede prolongarse durante semanas. Poniendo el foco en la sintomatología de estos cuadros de menor gravedad, los síntomas sistémicos incluyen fiebre de hasta 41°C, escalofríos, mialgias en región lumbosacra y extremidades inferiores y malestar general. También puede acompañarse de sintomatología ocular, con lagrimeo, dolor ocular al movimiento y fotofobia^[1]. Entre las manifestaciones respiratorias destacan el dolor faríngeo, tos seca y rinorrea.

La exploración física en los casos de gripe no complicada presenta escasos hallazgos^[5]. La fiebre y la piel caliente y seca, con la mucosa de la faringe hiperémica, pueden acompañarse de una leve linfadenopatía cervical, más frecuente en pacientes jóvenes. Tampoco los hallazgos de laboratorio ni radiográficos definen la enfermedad. Entre los primeros, las cifras de leucocitos son habitualmente normales y valores superiores a 15.000 células/microl orientan a una posible sobreinfección bacteriana. La radiografía de tórax no muestra signos patológicos en estos pacientes.

Las complicaciones de la gripe, más frecuentes en los grupos mencionados anteriormente, pueden ser tanto pulmonares como en otras localizaciones. Estas formas graves de enfermedad se deben en muchas ocasiones a reagudizaciones de patologías crónicas, como EPOC, asma o insuficiencia cardíaca. Las complicaciones pulmonares de la gripe incluyen la neumonía primaria por gripe, la neumonía mixta (bacteriana y vírica) y la neumonía bacteriana secundaria^[34]. La neumonía viral primaria, que supone la complicación más grave, es infrecuente en periodos interpandémicos, pero puede suponer hasta el 50% de las neumonías en gripe pandémica. Debe sospecharse esta etiología en pacientes con persistencia de síntomas más allá de 3 a 5 días tras el comienzo^[35]. La neumonía bacteriana, que complica aproximadamente el 0,5% de los cuadros en personas jóvenes y sanas y más del 2,5% en individuos mayores y con factores de riesgo^[36], se presenta tras 2 o 3 días de mejoría del cuadro gripal y cursa con fiebre, esputo purulento y signos de consolidación pulmonar. Las bacterias implicadas con mayor frecuencia son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*^[37]. Por último, la neumonía mixta viral y bacteriana es probablemente la complicación más habitual y puede presentarse como progresión gradual de los primeros síntomas o como empeoramiento tras una mejoría inicial.

Los cuadros extrapulmonares incluyen complicaciones cardíacas, afectación del sistema nervioso central, complicaciones musculoesqueléticas y otras formas de infección concomitante, además de la neumonía^[38]. Comenzando por la afectación cardiovascular, la infección por virus gripales se asocia con la aparición de infarto agudo de miocardio, situando el periodo de máximo riesgo en la semana posterior al diagnóstico microbiológico^[39] y con la vacunación como elemento protector de esta complicación^[40]. La miocarditis y pericarditis también se encuentran entre las complicaciones infrecuentes de la gripe. En relación a los cuadros neurológicos, se han descrito casos de encefalitis, accidentes cerebrovasculares y

síndrome de Guillain-Barré, siempre en el periodo de 30 días tras la infección^[41]. El síndrome de Reye es una encefalopatía rápidamente progresiva con afectación hepática, asociado a la infección de niños y jóvenes por diversos virus, destacando el virus de la gripe B^[1]. El efecto de los salicilatos precipitando esta patología, hace que se desaconseje su uso en el tratamiento de los cuadros gripales durante la infancia y adolescencia. La miositis y rabdomiólisis destacan como complicaciones musculoesqueléticas de la gripe, especialmente en niños^[42], aunque la patogénesis no es suficientemente conocida. Los pacientes en estado crítico pueden presentar un fallo multiorgánico, shock y sepsis. Finalmente, en los pacientes con infección por virus gripales que mantengan la fiebre durante más de cinco días, o que comiencen con fiebre tras un periodo de remisión, debe sospecharse una infección concomitante. Además de la neumonía, ya comentada, esta infección puede tomar la forma de bacteriemia, meningitis o aspergilosis^[43]. Por ejemplo, se han descrito casos de síndrome de shock tóxico, con deterioro cardíaco, pulmonar y renal, como infección secundaria por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*^[44].

Pese a estas complicaciones, la gripe es una enfermedad habitualmente leve, con una mortalidad inferior al 1%. Más del 85% de las personas fallecidas con gripe tienen una edad igual o superior a los 65 años y/o patologías crónicas. Además, el pronóstico de los casos pertenecientes a periodos interpandémicos es mejor que los de la gripe pandémica. Como ejemplo, durante la pandemia de 2009 fallecieron el 50% de los pacientes hospitalizados en UCI con neumonía vírica primaria.

2.1.5.- Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad

Durante los meses de mayor circulación del virus, el diagnóstico de gripe en personas que no presenten complicaciones se basa en la clínica, ante la aparición de un cuadro respiratorio con tos y fiebre^[45]. En pacientes con criterios de inmunodepresión y en personas con una edad superior a los 65 años, la sospecha clínica de gripe debe estar presente ante síntomas sistémicos aún más leves, incluso sin fiebre.

Las pruebas de detección de gripe deberán reservarse para aquellos casos en los que el resultado implique estrategias clínicas y organizativas específicas, como el comienzo de tratamiento antiviral, profilaxis de contactos de alto riesgo, medidas de prevención y control en centros sanitarios, o actuaciones para la gestión de brotes^[1]. Además, estará justificada la

realización de estas pruebas en casos de mayor gravedad, incluyendo pacientes hospitalizados con síntomas respiratorios y exacerbaciones de enfermedades crónicas, como EPOC y asma, o ante la aparición de las complicaciones previamente descritas. El uso responsable de las pruebas de detección de gripe es una medida eficiente y con impacto positivo en la seguridad del paciente, al reducir las pruebas diagnósticas para el estudio de otras posibles patologías y el consumo de antibióticos, mejorar los resultados del uso de fármacos antivirales y adecuar las medidas de prevención y control de la infección.

De entre todas las opciones disponibles, la prueba más utilizada por su elevada sensibilidad y especificidad es la detección molecular, basada en la amplificación de ácidos nucleicos^[46]. La reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR), en la que se obtienen resultados en un plazo comprendido entre 1 y 8 horas, permiten distinguir entre gripe A y gripe B y determinar el subtipo concreto de gripe A^[47]. La RT-PCR multiplex es capaz de detectar, de manera conjunta, la gripe y otros patógenos, como el SARS-CoV-2, por lo que es especialmente útil en pacientes inmunodeprimidos y/o con criterios de hospitalización, en periodos en los que circulan ambos virus respiratorios. Las pruebas moleculares rápidas presentan como principales ventajas su disponibilidad en el punto de atención y el reducido tiempo de respuesta, inferior a 30 minutos, pero no diferencian entre subtipos de gripe A^[48,49]. Otras posibles alternativas, como la detección de antígenos, el cultivo viral o las pruebas serológicas, no tienen indicación en el ámbito clínico.

Una vez diagnosticada la infección, el tratamiento en las formas no complicadas de la enfermedad consistirá en medidas sintomáticas, reposo e hidratación^[5], sin indicación de fármacos antivirales y limitando el consumo de antibióticos a los cuadros de complicaciones bacterianas de la gripe. En el manejo de los pacientes con sospecha o confirmación de infección por virus gripales que precisen hospitalización (cuyos criterios se especificarán en el epígrafe “La gripe en la Atención Hospitalaria”), sí debe incluirse el tratamiento antiviral de manera temprana, independientemente de la duración de los síntomas^[38,50]. En múltiples estudios observacionales, el tratamiento antiviral precoz en pacientes hospitalizados con gripe se ha asociado a una disminución en la mortalidad y una menor duración de la estancia^[51-54]. No se dispone de conclusiones a partir de estudios experimentales, ya que al intervenir sobre individuos sanos, la mortalidad esperada para ambos grupos es baja, independientemente de la efectividad del fármaco.

De entre las diferentes posibilidades terapéuticas, oseltamivir es el fármaco antiviral de elección en los casos de gripe grave. La tabla 2 recoge los principales tratamientos antivirales, agrupados en inhibidores de la neuraminidasa y amantadínicos. No existe evidencia para recomendar la administración combinada de fármacos antivirales en gripe^[55,56].

Tabla 2.- Principales fármacos antivirales utilizados en pacientes hospitalizados con gripe.

GRUPO	FÁRMACO	PAUTA		EFECTIVIDAD		DISPONIBILIDAD EN ESPAÑA
		TRATAMIENTO	PROFILAXIS	GRIPE A	GRIPE B	
INHIBIDORES DE LA NEURAMINIDASA	Zanamivir	10 mg/12h inhalado durante 5 días 600 mg/12h intravenoso	10 mg/24h inhalado	✓	✓	✓
	Oseltamivir	75 mg/12h vía oral	75 mg/24h vía oral	✓	✓	✓
	Peramivir	600 mg/24h intravenoso	-----	✓	✓	✗
AMANTADÍNICOS	Amantadina	100 mg/12h vía oral durante 3-7 días	100 mg/12h vía oral	✓	✗	✗
	Rimantadina	100 mg/12h vía oral durante 3-7 días	100 mg/12h vía oral	✓	✗	✗

Elaboración propia a partir de la información recogida en el Manual de Enfermedades Infecciosas 3ª edición rev. y ampl. Ediciones Universidad de Valladolid.

2.1.6.- Vacunación frente a la gripe

La vacunación antigripal anual es la medida más segura, efectiva y eficiente reduciendo la morbimortalidad asociada a la gripe y su impacto comunitario^[57]. Por ello, deben potenciarse los esfuerzos para garantizar altas coberturas vacunales en los grupos poblacionales en los que la gripe se acompaña de mayor número de complicaciones, así como en aquellas personas que pueden transmitir la infección a los anteriores.

La OMS y los CDC establecen anualmente recomendaciones sobre la composición de las vacunas antigripales para cada temporada^[58], basándose en las cepas más prevalentes e incluyendo, en general, 2 cepas de virus tipo A y 1 o 2 de tipo B (Tabla 3). Independientemente de la formulación concreta en cada año, existen dos tipos fundamentales de vacunas frente a

la gripe: vacuna antigripal de virus inactivados y vacuna antigripal de virus vivos atenuados^[59]. Las vacunas trivalentes están siendo progresivamente desplazadas por las tetravalentes, que incorporan 1 cepa más de virus tipo B. También están disponibles vacunas recombinantes tetravalentes, vacunas basadas en cultivo celular que no contienen proteína de huevo y vacunas tetravalentes en dosis altas y adyuvadas para adultos mayores de 65 años.

Tabla 3.- Composición de las vacunas contra el virus de la gripe recomendadas por la OMS para su uso en el hemisferio norte, durante las últimas 3 temporadas

VACUNAS TETRAVALENTES RECOMENDADAS		
TEMPORADA	<i>Producidas a partir de huevos embrionados y vacunas vivas atenuadas</i>	<i>Producidas a partir de cultivos celulares</i>
2022-2023	Cepa análoga a A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09	Cepa análoga a A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09
	Cepa análoga a A/Darwin/9/2021 (H3N2)	Cepa análoga a A/Darwin/6/2021 (H3N2)
	Cepa análoga a B/Austria/1359417/2021 (linaje B/Victoria)	Cepa análoga a B/Austria/1359417/2021 (linaje B/Victoria)
	Cepa análoga a B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata)	Cepa análoga a B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata)
2021-2022	Cepa análoga a A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09	Cepa análoga a A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09
	Cepa análoga a A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)	Cepa análoga a A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)
	Cepa análoga a B/Washington/02/2019 (linaje B/Victoria)	Cepa análoga a B/Washington/02/2019 (linaje B/Victoria)
	Cepa análoga a B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata)	Cepa análoga a B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata)
2020-2021	Cepa análoga a A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09	Cepa análoga a A/Hawaii/70/2019 (H1N1)pdm09
	Cepa análoga a A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)	Cepa análoga a A/Hong Kong/45/2019 (H3N2)
	Cepa análoga a B/Washington/02/2019 (linaje B/Victoria)	Cepa análoga a B/Washington/02/2019 (linaje B/Victoria)
	Cepa análoga a B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata)	Cepa análoga a B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata)

Elaboración propia a partir de las recomendaciones del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

En España, los grupos de población diana de la vacunación antigripal^[57], al amparo de lo establecido en la Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública, y en la normativa específica de las Comunidades Autónomas, son las personas mayores de 65 años y con especial énfasis en los convivientes en instituciones cerradas, las personas con menos de 65 años que presentan un alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe (menores a partir

de los 6 meses, adultos con diabetes mellitus, obesidad mórbida, enfermedad renal crónica, inmunosupresión, cáncer y hemopatías malignas, etc.), las personas que pueden transmitir la gripe a aquellas con alto riesgo de enfermedad grave y complicaciones (personal de centros sanitarios, sociosanitarios y oficinas de farmacias, cuidadores domiciliarios de pacientes de alto riesgo y convivientes en el hogar con personas de alto riesgo y/o mayores de 65 años), profesionales de servicios públicos esenciales (Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, bomberos, personal de instituciones penitenciarias, etc.) y trabajadores con exposición laboral directa a aves domésticas o a cerdos en granjas o explotaciones avícolas o porcinas y también a aves silvestres. El objetivo establecido por la OMS y la Comisión Europea^[60] es lograr una cobertura de, al menos, el 75% en adultos mayores y aumentar las coberturas de vacunación en profesionales sanitarios y grupos de riesgo. En España, se pretende alcanzar la cobertura del 75% en mayores de 65 años y en el personal sanitario y sociosanitario, así como el 60% en mujeres embarazadas y poblaciones de riesgo.

De manera similar a otras vacunas, tras 6-12 horas de su administración pueden producirse reacciones locales y, con menor frecuencia, fiebre, malestar general y mialgias, pudiendo persistir durante 48 horas. Dado el perfil de seguridad de las vacunas antigripales, son muy escasas sus contraindicaciones. No se administrará la vacuna antigripal anual a personas con antecedentes de reacción anafiláctica a dosis previas o a algún componente de la vacuna. La vacuna deberá diferirse hasta la remisión de síntomas en casos de enfermedad febril severa concurrente. A pesar de que no existe una relación causal demostrada entre la vacuna antigripal y el síndrome de Guillain-Barré (SGB)^[61], por precaución no se recomienda administrar la vacuna antigripal a personas que no sean de alto riesgo y que hayan padecido SGB en las 6 semanas posteriores a una dosis previa de esta vacuna. No es una contraindicación para la vacunación antigripal haber presentado una reacción alérgica tras exposición al huevo, pudiendo vacunarse frente a la gripe sin precauciones especiales.

La efectividad de la vacuna difiere entre temporadas y regiones, muy ligado a la mayor o menor correspondencia de las cepas del virus incluidas en la vacuna con las de los virus circulantes. Los datos de los CDC para la temporada 2020-2021, apuntaron a una efectividad global cercana al 35%, con un amplio intervalo de confianza, tras estudiar la prevención de formas leves de enfermedad^[62]. La revisión sistemática y metaanálisis de numerosos estudios publicados tras la pandemia de gripe de los años 2009 y 2010, señaló una mayor efectividad

vacunal sostenida en el hemisferio sur^[63]. La protección fue mayor para la gripe A (H1N1), seguida de la gripe B y más baja para la gripe A (H3N2). A pesar de la gran variabilidad interanual y del importante margen de mejora en la protección frente a las formas leves de enfermedad, la vacunación antigripal anual es altamente recomendable por su impacto en las complicaciones y mortalidad, especialmente en poblaciones de alto riesgo. El análisis de más de 700.000 episodios de hospitalización en adultos mayores de 60 años con patología cardiovascular previa, determinó una reducción de la mortalidad asociada a la vacunación antigripal del 15%^[64].

Los grandes retos de la vacunación antigripal incluyen la mejora en tecnología, mayor efectividad, duración más prolongada de la inmunidad y menor tiempo requerido en su fabricación. El desarrollo de una vacuna universal frente a la gripe, se basa en la identificación de regiones altamente conservadas en la proteína de la hemaglutinina del virus, que no mutan rápidamente, garantizando mayor protección frente a las diversas cepas del virus^[65]. También la tecnología de ARN mensajero, utilizada en las vacunas Comirnaty (BioNTech/Pfizer) y Spikevax (Moderna) frente a la COVID-19, ha mostrado resultados prometedores como alternativa segura y eficaz a las vacunas antigripales actuales^[66]. Por último, el uso de nuevos adyuvantes que potencien la efectividad de la vacuna, permitirá mejorar la inmunización de las poblaciones más vulnerables^[67,68].

2.2.- La gripe en la Atención Hospitalaria

2.2.1.- Organización de la atención hospitalaria en España

Según la OMS, un sistema de salud *“lo constituyen aquellas organizaciones, personas y acciones que tienen como principal objetivo promocionar, recuperar o mantener la salud. Las metas del sistema son conseguir dar respuesta, ser económicamente justo y utilizar de la mejor forma, o de la más eficiente, los recursos disponibles”*^[69]. Partiendo de esta premisa, un sistema de salud en cualquier país del mundo posee una enorme complejidad, fruto de los numerosos componentes interrelacionados: el prestador de los servicios, su financiación, los profesionales sanitarios, los medios utilizados para la comunicación y colaboración, la tecnología, el liderazgo y gobernanza, etc.

A pesar de que esta combinación de factores podría derivar en infinitas formas de organizarse, existen internacionalmente cuatro grandes modelos de sistemas de salud^[70]. La beneficencia, modelo presente en múltiples países en vías de desarrollo, con una cobertura basada en la atención de la población pobre, financiada por impuestos y agencias internacionales y con una provisión de servicios muy escasa. El modelo de Seguridad Social (Bismarck), implantado en países como Alemania, Bélgica o Francia, garantiza la cobertura de los trabajadores y beneficiarios, financiándose a través de cuotas y con una provisión organizada a partir de médicos liberales e instituciones públicas y concertadas. Los Sistemas Nacionales de Salud (Beveridge), presentes en países como Suecia, Reino Unido o España, de cobertura universal y financiación por impuestos, en los que las instituciones públicas son las encargadas de la provisión de servicios. Por último, en el modelo liberal (Estados Unidos, Suiza) la cobertura es individual, financiada por seguros privados (voluntarios u obligatorios) y provista por médicos liberales e instituciones privadas.

La Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad^[71], reconoce la creación en España del Sistema Nacional de Salud, equiparándolo, por tanto, a los Estados con modelo Beveridge. El artículo 50 de la citada Ley subraya la descentralización del mismo: *“En cada Comunidad Autónoma se constituirá un Servicio de Salud integrado por todos los centros, servicios y establecimientos de la propia Comunidad, Diputaciones, Ayuntamientos y cualesquiera otras Administraciones territoriales intracomunitarias, que estará gestionado como se establece en*

los artículos siguientes bajo la responsabilidad de la respectiva Comunidad Autónoma». Por ello, el Sistema Nacional de Salud se concibe como la suma de los servicios de salud de las Comunidades Autónomas convenientemente coordinados. Además, este marco legislativo reconoce los dos grandes niveles asistenciales en nuestro país, la Atención Primaria y la Atención Hospitalaria, concretando en su artículo 15 que “una vez superadas las posibilidades de diagnóstico y tratamiento de la Atención Primaria, los usuarios del Sistema Nacional de Salud tienen derecho, en el marco de su Área de Salud, a ser atendidos en los servicios especializados hospitalarios”.

El Instituto Nacional de Estadística (INE), cuantifica en 764 el número total de hospitales en funcionamiento en España^[72]. De ellos, 641 son hospitales de agudos^[73], que, como recoge el Real Decreto 1277/2003, están destinados “a la asistencia especializada y continuada de pacientes en régimen de internamiento (como mínimo una noche), cuya finalidad principal es el diagnóstico o tratamiento de los enfermos ingresados en estos, sin perjuicio de que también presten atención de forma ambulatoria”. Los 123 hospitales restantes son de media y larga estancia, centrados en la atención de pacientes que precisan cuidados sanitarios, en general de baja complejidad, por procesos crónicos o por tener reducido su grado de independencia funcional para la actividad cotidiana, pero que no pueden proporcionarse en su domicilio, y requieren un periodo prolongado de internamiento. En función de su dependencia patrimonial, 454 son hospitales de propiedad o controlados por una unidad del gobierno o una corporación pública (hospitales públicos), mientras que 310 pertenecen a entidades legales con objeto de producir servicios capaces de generar beneficios para sus propietarios (hospitales privados). También resulta relevante clasificar los hospitales en función de su complejidad, distinguiendo hospitales primarios o de primer nivel (aquellos con un número reducido de especialidades y en los que los servicios son accesibles para un diagnóstico general pero no para estudios especializados), secundarios, de segundo nivel o provinciales (con elevado grado de diferenciación en cuanto a funciones y que recibe pacientes referidos desde los hospitales primarios) y hospitales terciarios, de tercer nivel o centrales (cuenta con personal y equipos técnicos muy especializados, los servicios clínicos son altamente diferenciados en cuanto a funciones, proporciona servicios regionales y de forma regular recibe pacientes referidos desde otros hospitales primarios y secundarios).

En los hospitales españoles trabajan 536.675 profesionales, siendo 404.337 profesionales sanitarios. Su distribución en categorías profesionales, por orden de frecuencia, es: 156.745 enfermeros, 144.331 técnicos sanitarios, 88.034 médicos, 8.951 fisioterapeutas, logopedas y terapeutas ocupacionales, 2.259 farmacéuticos y 2.872 profesionales pertenecientes a otras Titulaciones Superiores Sanitarias. Esta estructura hospitalaria, que suma en España 137.867 camas (2,97 camas por cada 1.000 habitantes^[72]), debe afrontar cada año el elevado impacto de los pacientes con gripe que, por la gravedad de los síntomas^[74,75] (fiebre alta persistente, dificultad respiratoria, deshidratación grave, alteración en el nivel de conciencia, signos de *shock* séptico o fallo multiorgánico, etc.), y/o factores de riesgo (edad avanzada, enfermedades crónicas, embarazo, niños menores de 5 años), requieren hospitalización.

La presión asistencial en los diferentes niveles y dispositivos asistenciales, resumida en el epígrafe 2.1.3 (Epidemiología e impacto asistencial), se acompaña de una importante repercusión económica, resultado de la combinación de costes directos (consultas en Atención Primaria, hospitalizaciones, pruebas diagnósticas y tratamientos) e indirectos, principalmente vinculados al absentismo laboral. A pesar de la dificultad para realizar comparaciones económicas interanuales, debido a la variación en los indicadores de precios y poder adquisitivo, Índice de Precios al Consumo (IPC) e inflación, se ha cuantificado en más de 1.000 millones de euros el coste total de una temporada de gripe en España^[76]. Análisis más detallados en el contexto internacional, como los basados en seguros sanitarios y proyecciones de ingresos estadounidenses^[77], determinaron que las epidemias anuales de gripe provocaron alrededor de 610.000 años de vida perdidos, 3,1 millones de hospitalizaciones y 31,4 millones de visitas ambulatorias, lo que se tradujo en costes médicos directos de 10.400 millones de dólares e indirectos de 16.300 millones de dólares anuales, con una carga económica total entre los 47 y los 149 millones de dólares por temporada.

Poniendo el foco en el coste de la hospitalización de los pacientes con gripe, un estudio retrospectivo de pacientes ingresados en 3 hospitales holandeses durante las temporadas 2014-2015 y 2015-2016^[78], cuantificó entre 6.100 y 8.300 euros el coste medio por ingreso de un adulto con gripe. Los costes más elevados se produjeron en el grupo de edad entre 45 y 64 años. A través de un registro administrativo británico, se calculó el coste anual total de la hospitalización de pacientes con gripe en las temporadas posteriores (2017-2018 y 2018-2019)^[79], resultando en 128.153.810 £ y 99.565.310 £, respectivamente. En este caso, los

mayores costes se concentraron en la población mayor de 65 años. Estas cifras son compatibles con los datos de los que disponemos en el Sistema Nacional de Salud^[80], donde en 2004 se situó el coste medio por hospitalización en España en 3.380 euros y se predijo que el coste global de la hospitalización aumentaría 5,7% respecto al año previo y el coste medio por paciente alrededor del 11%.

2.2.2.- Infección por virus gripales asociada con la asistencia sanitaria

Denominamos infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) a aquellas infecciones que el paciente puede contraer como consecuencia de la asistencia o atención recibida en un centro asistencial. Por lo tanto, constituyen un tipo específico de evento adverso (EA), definido como todo accidente imprevisto e inesperado, que ha causado lesión y/o incapacidad y/o prolongación de la estancia y/o exitus, que se deriva de la asistencia sanitaria y no de la enfermedad de base del paciente^[81]. El Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización determinó que un 9,3% de los pacientes estudiados presentó algún EA, siendo del 8,4% los relacionados directamente con la asistencia hospitalaria, excluyendo los EA de Atención Primaria y consultas externas. Las IRAS, tradicionalmente denominadas infecciones nosocomiales, fueron el 2º tipo de EA más frecuente (25,5% del total de EA), por detrás de los errores de medicación (37,4%) y más numerosos que los problemas técnicos durante un procedimiento (25,0%). Además de las consecuencias directas sobre la seguridad del paciente, los EA incrementaron la duración de la estancia de los pacientes en los que se produjeron entre 4 y 7 días, siendo evitables 2,2 días de estas estancias adicionales. Además, en estos casos se realizaron un 66,3% más de procedimientos y un 69,9% más de tratamientos, que de no haberse producido el EA.

Centrándonos en las IRAS, su vigilancia en España se integra en el Sistema Nacional de Vigilancia de las IRAS, que forma parte de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)^[82]. Esta red se está nutriendo progresivamente con los datos de la otra gran fuente de información en nuestro país, el estudio de prevalencia de las IRAS y uso de antimicrobianos en los hospitales españoles (EPINE)^[73]. En el marco de esta red, en 2019 se analizaron 60.152 pacientes de 311 hospitales nacionales^[83], mostrando que el 7,03% del total presentó, al menos, una IRAS durante el ingreso, siendo superior este porcentaje en los hospitales de más de 400 camas. El perfil más habitual de paciente con este tipo de infección es hombre, mayor

de 65 años y con 2 o más factores de riesgo. En función de su localización, las infecciones quirúrgicas son las más frecuentes (27,1%), seguidas de las respiratorias (19,9%). Entre los microorganismos aislados destacaron los bacilos Gram negativos Enterobacterias y los cocos Gram positivos. En concreto, más del 50% de las muestras positivas correspondieron a *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus epidermidis* y el 85% fueron sensibles a los seis marcadores de resistencia a antimicrobianos seleccionados.

La marcada estacionalidad de la gripe y otros virus respiratorios, pudiendo no coincidir con el desarrollo de estos estudios transversales, el diagnóstico de la enfermedad principalmente clínico hasta las temporadas más recientes y la menor notificación derivada de la consideración general de la gripe como una enfermedad leve, hacen que dispongamos tan solo de una visión parcial sobre su papel como agente infeccioso causante de IRAS, en comparación con el resto de microorganismos. La vigilancia de casos graves de gripe hospitalizados, permitió comenzar a caracterizar la transmisión de este virus en los centros sanitarios^[84]. Experiencias en Australia y Reino Unido^[85-87] señalaron que la proporción de casos nosocomiales respecto al total de pacientes con infección en los hospitales, se encuentra entre el 4,3% y el 17%. El análisis de más de 94.000 hospitalizaciones asociadas a la gripe en Estados Unidos^[88], a través de su red nacional de vigilancia (FluSurv-NET), determinó que tan solo el 0,4% de los casos podían considerarse asociados a la asistencia sanitaria, lo que constituía una tasa global ajustada de gripe nosocomial de 0,4 por cada 100.000 personas. Los autores argumentaron que esta cifra tan reducida pudo deberse a la información incompleta del registro y a la falta de sistematización en la solicitud de pruebas microbiológicas. De hecho, al incluir posteriormente en el análisis a los pacientes con detección microbiológica positiva más de 3 días después del ingreso, pero sin disponer de la fecha de inicio de síntomas, la proporción de infección asociada con la asistencia sanitaria aumentó al 1,3%. A pesar de estas dudas respecto al impacto real de la gripe nosocomial, esta y otras investigaciones^[89,90] sí coinciden en la mayor probabilidad de ingreso en UCI, el incremento en la necesidad de ventilación mecánica y la mayor mortalidad de los casos hospitalizados con gripe nosocomial respecto a los de adquisición comunitaria.

Como se detallará en el apartado 2.3.4.- Vigilancia integrada de las infecciones respiratorias agudas, la encuesta de caso para la vigilancia de Infecciones Respiratorias Agudas Graves

(IRAG), donde se sitúan todos los pacientes hospitalizados con gripe en España^[91], recoge un conjunto de variables de identificación, epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, entre las que no se incluye si la infección se ha adquirido en la comunidad o está asociada con la asistencia sanitaria. Por ello, se desconoce la proporción estimada de gripe nosocomial en los hospitales españoles.

2.2.3.- Medidas de prevención y control de la gripe en los hospitales

Las medidas preventivas a adoptar en los centros sanitarios para evitar la transmisión de los virus gripales, tratarán de interrumpir la cadena epidemiológica en cualquiera de sus eslabones principales: la fuente de infección o reservorio, la población susceptible y el medio que actúa como vehículo de transmisión entre los anteriores^[7]. La complejidad de estas estrategias reside en su carácter necesariamente multidisciplinar, abarcando diferentes dispositivos y niveles asistenciales y adaptadas a los diversos agentes potencialmente implicados en la propagación del virus, como son los pacientes, profesionales sanitarios, visitantes, residentes en centros sociosanitarios, población general, etc. Partiendo de estas consideraciones, los CDC han establecido 13 recomendaciones para la prevención y control de la gripe en los centros sanitarios^[92], agrupadas en 5 grandes estrategias (figura 5): generalización de la vacunación antigripal, implementación de medidas de higiene respiratoria, gestión adecuada de los profesionales sanitarios enfermos, cumplimiento de las precauciones estándar y ampliadas en la atención de los pacientes y adherencia a las recomendaciones logísticas y medioambientales. El éxito de estas medidas en su conjunto dependerá del liderazgo compartido, clínico y gestor, en las organizaciones sanitarias, así como de la disponibilidad de un programa integral de prevención de infecciones que establezca el marco para cada una de estas políticas.

Destacando las medidas de mayor impacto, la vacunación antigripal anual de los profesionales sanitarios es a la vez una estrategia de prevención primaria, disminuyendo la probabilidad de que la persona vacunada enferme, de prevención terciaria, evitando complicaciones de la enfermedad y de prevención cuaternaria, al reducir la transmisión nosocomial del virus y aumentar la seguridad de los pacientes. Se asocia, además, con una importante reducción de costes indirectos para las instituciones sanitarias, al reducir notablemente el absentismo^[93,94]. Diversos estudios han demostrado la disminución en la morbimortalidad de los pacientes en

los centros sanitarios y temporadas en los que la cobertura vacunal frente a la gripe de los profesionales fue mayor^[95,96].

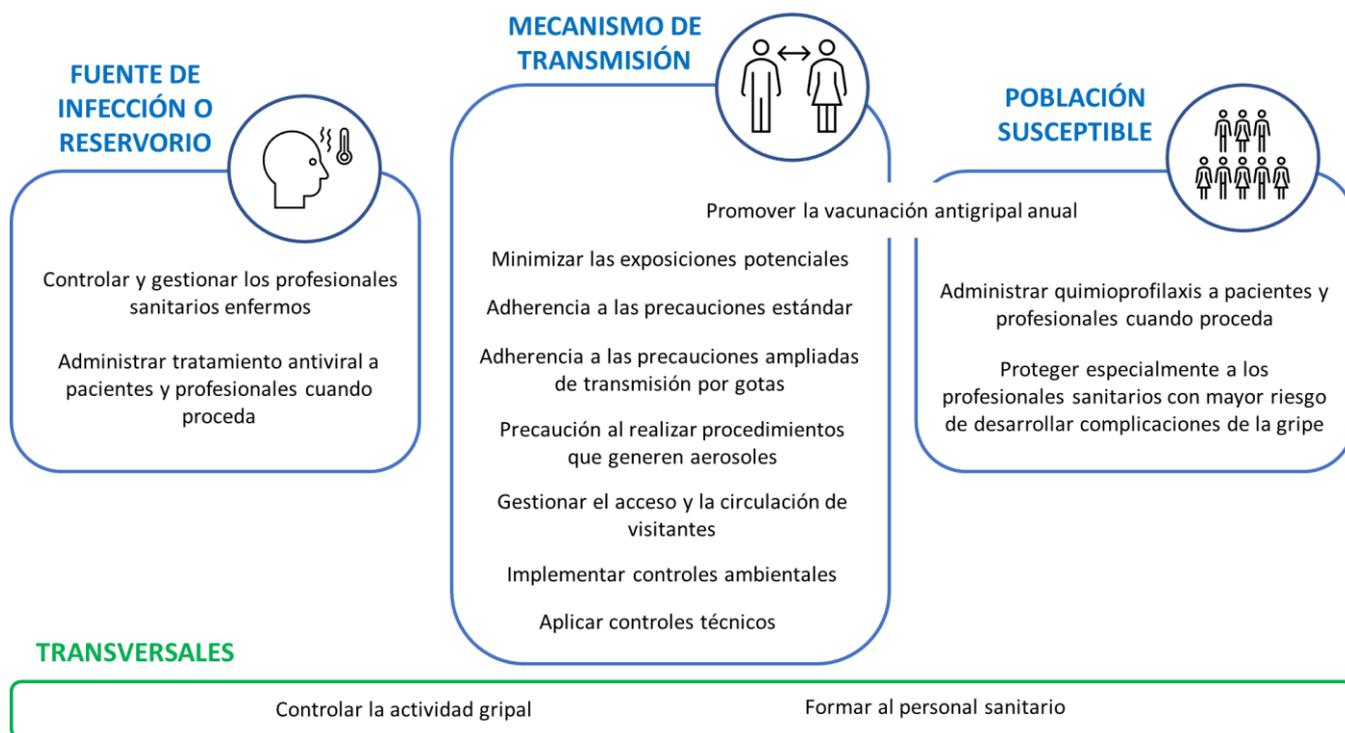


Figura 5.- Líneas de actuación recomendadas por los CDC para la prevención y el control de la gripe en los centros sanitarios, en función del eslabón de la cadena epidemiológica sobre el que actúan. Elaboración propia.

En España, dicha cobertura durante la temporada 2017-2018, fue tan solo del 31,1%^[97], alejada del objetivo de la OMS y la CE del 75%, aunque incrementada en temporadas posteriores, especialmente durante la pandemia de COVID-19, debido a una mayor percepción de gravedad de la enfermedad y a la dificultad de distinguir los síntomas de ambas etiologías. Entre las razones para promover la vacunación antigripal anual en este grupo poblacional se encuentra su efectividad en la autoprotección, el principio ético de no causar daño al paciente, el profesionalismo y la ejemplaridad, y el hecho de que los profesionales sanitarios ejercen un servicio esencial para la comunidad. Las estrategias de diferentes sistemas sanitarios en todo el mundo para garantizar la adherencia de los profesionales a esta medida, oscila desde el establecimiento de incentivos, la gratuidad de la vacunación, la mejora en el acceso (vacunando en el horario y lugar de trabajo), la firma de formularios de declinación, hasta la obligatoriedad de la vacunación. Algunos centros que han exigido la vacunación antigripal

como requisito en la contratación de nuevos profesionales, presentan coberturas superiores al 97%^[98-100].

Otra de las estrategias de mayor impacto en la reducción de las IRAS es el establecimiento de precauciones estándar, entendidas como un conjunto de medidas que deben aplicarse siempre que se vaya a atender a un paciente y con todos los pacientes, sin considerar la presencia, sospechosa o confirmada, de un agente infeccioso^[7,101]. Constituyen la base de todos los programas de prevención y control de las IRAS y se fundamentan en que la sangre, fluidos corporales, secreciones, excreciones (excepto sudor), piel no intacta y membranas mucosas pueden contener agentes infecciosos transmisibles. Se incluyen en las precauciones estándar las siguientes prácticas: higiene de manos, métodos barrera (uso de guantes, bata, mascarilla y gafas o protectores faciales), limpieza, gestión de residuos, lencería y ropa, higiene respiratoria, prácticas de inyección seguras y manejo de objetos cortantes y punzantes^[102]. La aplicación de estas medidas dependerá de la naturaleza de la interacción paciente-personal y del grado de exposición esperada a fluidos corporales.

De entre todas las precauciones estándar, la medida más importante para reducir las IRAS es la higiene de manos^[103]. Se recomendará el lavado con agua y jabón cuando las manos estén visiblemente sucias o manchadas con sangre u otros fluidos corporales. Si las manos no están visiblemente manchadas, deberán utilizarse preparados de base alcohólica^[104,105], ya que presentan mejores propiedades antisépticas, eliminando la mayoría de gérmenes, incluyendo los virus. Además, requieren menor tiempo para la realización de la técnica, se encuentran disponibles en el punto de atención y no precisan infraestructura específica, como una red de suministro de agua limpia. La figura 6 resume el modelo de cinco momentos para la higiene de manos propuesto por la OMS^[106], con el objetivo de minimizar la variabilidad entre individuos y aumentar el cumplimiento de esta medida. Estas acciones resultan más efectivas cuando la piel de las manos no presenta cortes, las uñas son naturales, cortas y sin esmalte y los antebrazos no tienen joyas y están al descubierto.

En aquellas ocasiones en las que se conoce o sospecha que el paciente está infectado o colonizado por algún agente infeccioso epidemiológicamente relevante, se requieren medidas de control adicionales a las precauciones estándar para evitar eficazmente la transmisión. Estas precauciones ampliadas se adaptan al mecanismo de transmisión del microorganismo en cuestión (contacto y/o gotas y/o aéreo).

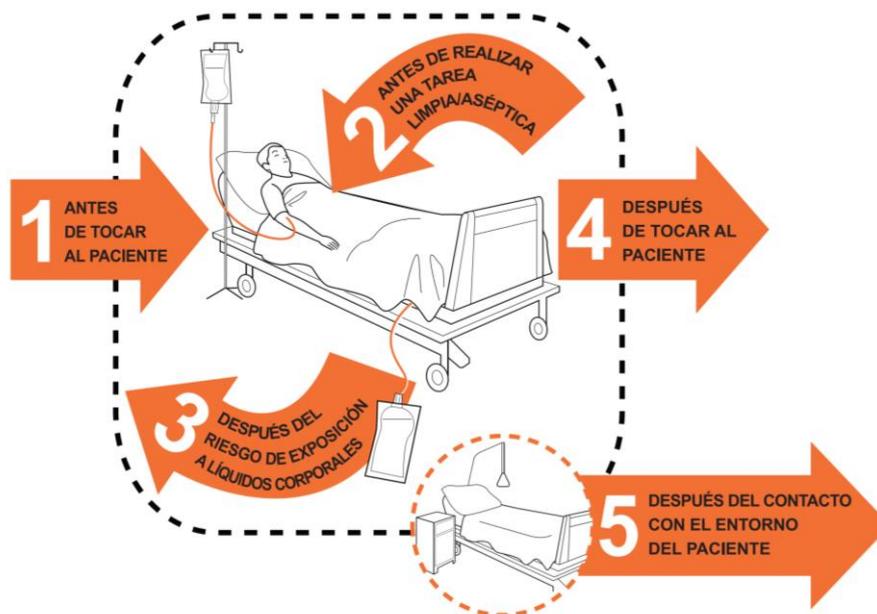


Figura 6.- Los cinco momentos para la higiene de manos. Extraído del “Manual técnico de referencia para la higiene de manos”, de la Organización Mundial de la Salud.

En el caso de la gripe, cuya propagación se produce por el contacto respiratorio cercano o con membranas mucosas (conjuntiva, nariz, boca) con secreciones respiratorias que se producen al toser, hablar o estornudar, estará indicado instaurar precauciones ampliadas de transmisión por gotas^[1,9,92]. El paciente deberá situarse en una habitación individual o, en caso de que no hubiera disponibilidad, agrupado con otro paciente con el mismo tipo de virus gripal (aislamiento de cohortes). Dado que el virus no se propaga a grandes distancias, no se precisan sistemas especiales de ventilación y manejo de aire. Respecto al uso de mascarilla, los profesionales sanitarios utilizarán mascarilla quirúrgica cuando vayan a situarse a menos de 1 metro del paciente^[107]. Se limitará el movimiento y transporte del paciente fuera de la habitación a las situaciones estrictamente necesarias. Si la salida es necesaria, el paciente usará mascarilla quirúrgica y deberá informarse previamente a la unidad receptora de las medidas de aislamiento. Los residuos deberán eliminarse en el interior de la habitación y se tratarán como residuos de tipo II (sanitarios no específicos), a excepción del material cortante y punzante y los procedentes de pacientes coinfectados con otros microorganismos (ej. Fiebres hemorrágicas virales, cólera, hepatitis vírica, etc.), que se tratarán como residuos de tipo III (sanitarios especiales). La lencería y lavandería se manejará de forma que se evite la transferencia de microorganismos a otros pacientes y al medio ambiente y las vajillas no precisarán medidas especiales. A modo de resumen, la tabla 4 detalla los principales elementos coincidentes y diferenciadores de los distintos tipos de precauciones ampliadas.

Tabla 4.- Principales características de los 3 tipos de precauciones ampliadas: gotas, aéreo y contacto.

	AISLAMIENTO GOTAS	AISLAMIENTO AÉREO	AISLAMIENTO CONTACTO
Ejemplos de microorganismos	<i>Bordetella pertussis</i> Virus de la Gripe <i>Neisseria meningitidis</i> Virus de la Parotiditis	Esporas de <i>Aspergillus</i> spp <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Virus de la Rubeola Virus del Sarampión	<i>Clostridioides difficile</i> Rotavirus <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
EQUIPOS DE PROTECCIÓN EN PROFESIONALES*			
MASCARILLA			NO
GUANTES	NO	NO	SÍ
BATA	NO	NO	SÍ

*La tabla resume los elementos fundamentales del Equipo de Protección Personal de los profesionales sanitarios en la asistencia habitual de pacientes con diferentes tipos de precauciones ampliadas. No incluye, por tanto, las indicaciones específicas asociadas a determinados procedimientos que pudieran requerir estos pacientes (ej. Sondaje vesical, broncoscopias, intubación, etc.). Elaboración propia.

Las precauciones ampliadas de transmisión por gotas se mantendrán, en pacientes hospitalizados con gripe que sean inmunocompetentes, durante 7 días tras el inicio de la enfermedad o 24 horas después de la resolución de la fiebre y los síntomas respiratorios (el periodo que sea más prolongado)^[92]. La duración del aislamiento puede prolongarse en pacientes en los que el periodo de transmisibilidad del virus es mayor, como población pediátrica y personas con inmunosupresión grave. El aislamiento del paciente no debe retrasar, en ningún caso, su alta, siendo esta una decisión basada en el estado clínico del paciente.

Por último, los CDC incluyen entre las 13 recomendaciones para la prevención y control de la gripe en los centros sanitarios, el control de la propia actividad gripal, señalando que “*los centros sanitarios deben establecer mecanismos y políticas que permitan alertar rápidamente a los profesionales sanitarios sobre el aumento de la incidencia de gripe en la comunidad y la aparición de un brote dentro del centro*”. Para ello, recomiendan una estrecha comunicación y colaboración entre profesionales y la designación de responsables de la notificación de casos a

las autoridades sanitarias y de la difusión de información a los trabajadores. Este punto, al encontrarse directamente relacionado con la hipótesis y objetivos de la memoria, se desarrollará en un capítulo propio (2.3.- Sistemas de información en gripe).

2.3.- Sistemas de información en gripe

2.3.1.- Marco teórico y legislativo

Los sistemas de información se definen como estructuras organizadas que integran personas, procesos, datos y tecnología para recopilar, almacenar, procesar y distribuir información relevante y oportuna aplicada a la toma de decisiones^[108]. Por tanto, están diseñados para gestionar datos en bruto y convertirlos en información significativa que pueda ser utilizada por los distintos niveles de una organización con múltiples propósitos^[109], como la mejora de la eficiencia operativa o el establecimiento y monitorización de objetivos estratégicos^[110].

Existen diversos modelos que tratan de explicar la interacción entre los sistemas de información, las personas y las organizaciones^[111,112]. El Modelo de Sistemas, de donde proviene la anterior definición, sostiene que un sistema de información es un conjunto de componentes que trabajan juntos para procesar, transmitir y utilizar información dentro de una organización. La Teoría de la Contingencia indica que no existe un enfoque único o universalmente aplicable en los sistemas de información, y que la efectividad de un sistema depende de la adaptación entre la tecnología de la información y las características y necesidades específicas de la organización. La Teoría de la Agencia apunta a que en los sistemas de información existen conflictos de intereses entre los agentes implicados y que se requiere un diseño adecuado y controles que minimicen los problemas y maximicen el rendimiento. Por último, el Modelo de Aceptación de la Tecnología asegura que la adopción y uso de la tecnología están influenciados por la percepción de utilidad y facilidad de uso por parte de los usuarios.

El ciclo de vida de los sistemas de información comprende varias etapas, como la identificación de necesidades, el análisis y diseño, la implementación, la operación y el mantenimiento, y la fase de desactivación o reemplazo^[110]. Además, estos sistemas pueden variar en complejidad y alcance, desde simples registros de seguimiento de inventario hasta sistemas empresariales integrados a gran escala. Ámbitos como el de las grandes transacciones comerciales disponen de una larga trayectoria en el diseño e implementación de sistemas de información, utilizados para automatizar y agilizar las operaciones empresariales, como las ventas, compras, inventarios y pagos. También en otros sectores, como la geografía, se emplean estas

estructuras multidimensionales para crear mapas interactivos y realizar análisis espaciales, con aplicación inmediata en cartografía, planificación urbana y gestión de recursos naturales.

En 1973, la OMS estableció los objetivos de la vigilancia epidemiológica^[113]: 1) Medir sistemáticamente los parámetros salud-enfermedad de la población y los de su ambiente de vida, registrar la información de forma permanente y utilizarla en el acto y en el futuro; 2) Interpretar y confrontar la información recopilada con la anterior y la nueva, a fin de detectar modificaciones del estado de salud de la comunidad y del estado del ambiente de vida; y 3) Tomar las medidas preventivas adecuadas y las correctivas pertinentes en cada situación. Consecuentemente, los sistemas de vigilancia epidemiológica son un conjunto de herramientas dirigidas a la detección temprana, seguimiento y control de enfermedades y eventos relevantes para la salud pública^[114–116]. Estos sistemas recopilan, analizan e interpretan datos sobre la frecuencia de aparición de las enfermedades, así como los factores que contribuyen a su propagación, con el objetivo de proporcionar información oportuna y precisa que permita adoptar medidas preventivas y/o mitigar los efectos ocasionados. Constituyen, por tanto, un conjunto específico de sistemas de información, al cumplir el principio de “información para la acción”.

Dentro de ellos, distinguiremos entre dos métodos diferenciados^[7]. La vigilancia pasiva, más sencilla, de bajo coste, baja sensibilidad y menor representatividad, se basa en la recepción de información y actuación en consecuencia. Un ejemplo clásico es la declaración obligatoria de enfermedades. En los métodos activos, el personal de los servicios de vigilancia contacta directamente con las organizaciones asistenciales y/o con los propios afectados para conocer si se han producido casos nuevos y recoger la información de manera directa. Esto implica mayor coste, por lo que se utilizan de forma selectiva, en periodos de tiempo limitado y para aquellas enfermedades consideradas prioritarias.

Los sistemas de información, en general, y los sistemas de vigilancia epidemiológica, en particular, están sujetos a diferentes normativas que velan por la protección de los derechos y la privacidad de las personas, garantizan la seguridad y calidad de los datos, promueven la interoperabilidad y la coordinación, y establecen principios éticos y responsabilidades. En el ámbito internacional, el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) (UE) 2016/679, establece las reglas en Europa sobre la protección de datos personales y su procesamiento^[117]. La Directiva 2002/58/CE sobre privacidad y comunicaciones electrónicas, conocida como

ePrivacy, regula la recopilación y el uso de datos en sistemas de información^[118]. El Reglamento Sanitario Internacional (RSI)^[119], aprobado por la 58ª Asamblea Mundial de la Salud el 23 de mayo de 2005 y con entrada en vigor el 15 de junio de 2007, es un acuerdo internacional jurídicamente vinculante suscrito por 196 países, entre los que se encuentran todos los Estados Miembro de la OMS. La finalidad y el alcance del RSI consisten en prevenir la propagación internacional de enfermedades y proporcionar protección frente a ellas, controlarlas y darles una respuesta coordinada, todo ello de forma proporcional a los riesgos que supongan para la salud pública y evitando interferencias innecesarias con los viajes y el comercio internacionales. Acorde a este RSI, se definen las Emergencias de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) como *“un evento extraordinario que, de conformidad con el presente Reglamento, se ha determinado que constituye un riesgo para la salud pública de otros Estados a causa de la propagación internacional de una enfermedad, y podría exigir una respuesta internacional coordinada”*. Ejemplos de ESPII declaradas desde la entrada en vigor del RSI son la diseminación internacional del poliovirus salvaje en 2014, el conglomerado de casos de malformaciones congénitas y otros trastornos neurológicos relacionados con el virus del Zika en 2016, la gripe pandémica A (H1N1) de 2019, o la reciente pandemia de COVID-19, cuyo final como ESPII se decretó el 6 de mayo de 2023, considerándose desde entonces un problema de salud establecido y persistente.

En España, el marco jurídico viene determinado por la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales (LOPDGDD)^[120] y la Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública^[121]. La LOPDGDD, aprobada el 5 de diciembre de 2018 como adaptación nacional del RGPD europeo, establece los principios fundamentales para el tratamiento de datos personales, incluyendo los principios de licitud, lealtad y transparencia, limitación de la finalidad, minimización de datos, exactitud, limitación del plazo de conservación, integridad, confidencialidad y responsabilidad proactiva. La Ley reconoce y garantiza los derechos de los individuos en relación con sus datos personales, como el derecho de acceso, rectificación, supresión, limitación del tratamiento, portabilidad y oposición. También se establecen derechos específicos relacionados con el mundo digital, como el derecho a la neutralidad de la red, el derecho al olvido en buscadores y redes sociales y el derecho a la desconexión digital en el ámbito laboral. Respecto a la información relacionada con la salud de los ciudadanos, le otorga una categoría especial, denominada *“datos sensibles”*, incluyéndose en esta clasificación la información sobre el estado físico o mental de

una persona, los servicios de salud prestados y las pruebas médicas realizadas. Para el tratamiento de datos de salud, la Ley dispone que se requiere el consentimiento expreso, libre, específico, informado e inequívoco, del titular de los datos, a menos que exista una base legal específica para su procesamiento. No obstante, esta normativa no aborda de manera específica el tratamiento de los datos de pacientes con enfermedades que constituyan un riesgo para la salud pública, remitiendo a la Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública.

La Ley General de Salud Pública tiene como objetivos promover la salud, prevenir enfermedades, proteger a la población de riesgos sanitarios y garantizar la equidad en el acceso a los servicios de salud, definiendo para ello las competencias del Ministerio de Sanidad y de las Comunidades Autónomas en materia de salud pública. En el ámbito de la vigilancia epidemiológica, eje fundamental de esta memoria, establece la obligación de recopilar, analizar y difundir información epidemiológica y estadísticas de salud para identificar y controlar los riesgos y enfermedades que afectan a la población. La normativa fomenta la colaboración entre las diferentes administraciones y regula la adopción de medidas preventivas en situaciones de riesgo para la salud pública, como la vacunación obligatoria, las cuarentenas y los aislamientos.

2.3.2.- Sistemas de vigilancia de gripe en Europa

La variabilidad de sistemas de información y vigilancia de gripe en Europa, definida por cada uno de los Estados, reside tanto en los criterios de inclusión de los casos, como en el alcance de la vigilancia efectuada^[122].

En relación con la definición de caso, encontramos países que reportan datos de enfermedad similar a la gripe (*ILI - Influenza-like illness*), definida como la aparición súbita de los síntomas y al menos uno de los siguientes cuatro síntomas sistémicos: fiebre, malestar general, dolor de cabeza, mialgias y al menos uno de los siguientes tres síntomas respiratorios: tos, dolor de garganta o dificultad respiratoria. Otros sistemas de vigilancia ponen el foco en la infección respiratoria aguda (*ARI - Acute Respiratory Infection*), consistente en la aparición súbita de al menos uno de los siguientes cuatro síntomas respiratorios: tos, dolor de garganta, dificultad respiratoria, coriza, y el juicio clínico vinculando el cuadro a una infección. La información de algunos Estados incluye casos de infección respiratoria aguda grave (*SARI - Severe Acute*

Respiratory Infection), definida como una infección respiratoria aguda con fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y tos, con inicio en los últimos 10 días y que requiera hospitalización. Finalmente, existen sistemas de vigilancia basados en casos confirmados en los laboratorios de Microbiología a través de la detección molecular del virus. Las dos primeras modalidades, ILI y ARI, son notificadas habitualmente desde dispositivos de Atención Primaria, mientras que los casos de SARI y aquellos con confirmación microbiológica forman parte de la red de hospitales.

El enfoque y alcance de cada sistema de vigilancia epidemiológica de gripe también difiere entre países. Los sistemas de vigilancia centinela se fundamentan en la designación de algunos centros para la recogida sistemática de información de los pacientes que se ajustan a la definición de caso y de muestras clínicas representativas de todos o de un subconjunto de pacientes. Los sistemas de vigilancia universales, en cambio, incluyen a todos los centros proveedores de atención sanitaria en un determinado territorio, que a su vez notifican todos los casos que cumplan los criterios de inclusión. Partiendo de estas consideraciones, la Tabla 5 resume las principales características de los sistemas de vigilancia de gripe dependientes de Atención Primaria y Hospitalaria en los países de la Unión Europea.

Tabla 5.- Principales características de los sistemas de vigilancia de gripe dependientes de Atención Primaria y Hospitalaria en la UE.

País UE	Habitantes	ATENCIÓN PRIMARIA		HOSPITALES		Boletines epidemiológicos nacionales públicos
		ILI	ARI	SARI	Gripe confirmada	
ALEMANIA	80.475.076	NO	Centinela (población cubierta: >1%)	Centinela (población cubierta: >5%)	NO	SÍ
AUSTRIA	8.877.637	Centinela (población cubierta: 1,5%)	NO	NO	NO	SÍ
BÉLGICA	11.502.704	Centinela (población cubierta: 1,3%)	Centinela (población cubierta: 1,3%)	Centinela (población cubierta: 9%)	NO	SÍ
BULGARIA	6.975.761	NO	Centinela (población cubierta: 5,4%)	NO	NO	SÍ
CHEQUIA	10.669.324	Centinela (población cubierta: 50%)	Centinela (población cubierta: 50%)	Universal (población cubierta: 100%)	NO	SÍ

País UE	Habitantes	ATENCIÓN PRIMARIA		HOSPITALES		Boletines epidemiológicos nacionales públicos
		ILI	ARI	SARI	Gripe confirmada	
CHIPRE	880.582	Centinela (población cubierta: sin datos)	Centinela (población cubierta: sin datos)	NO	Universal (población cubierta: 90%)	NO
CROACIA	4.065.253	Universal (población cubierta: 100%)	NO	NO	NO	SÍ
DINAMARCA	5.825.337	Centinela (población cubierta: 3%)	NO	Universal (población cubierta: sin datos)	NO	SÍ
ESLOVAQUIA	5.454.147	Universal + Centinela (población cubierta: 100%)	Universal + Centinela (población cubierta: 100%)	Universal (población cubierta: 100%)	NO	NO (Visualización de un resumen de los datos durante las temporadas gripales)
ESLOVENIA	2.100.126	Centinela (población cubierta: 4%)	Centinela (población cubierta: 4%)	NO	NO	SÍ
ESPAÑA	47.351.567	NO	Centinela (población cubierta: 0,9%)	Centinela (población cubierta: 11,9%)	NO	SÍ
ESTONIA	1.326.898	Centinela (población cubierta: 13,1%)	Universal (población cubierta: 100%)	NO	Universal (población cubierta: sin datos)	SÍ
FINLANDIA	5.523.904	Centinela (población cubierta: 50%)	Centinela (población cubierta: 50%)	NO	Universal (población cubierta: sin datos. 100% de UCI incluidas)	SÍ
FRANCIA	64.668.129	Centinela (población cubierta: sin datos)	Centinela (población cubierta: sin datos)	Centinela (población cubierta: sin datos)	Centinela (población cubierta: sin datos)	SÍ
GRECIA	10.732.898	Centinela (población cubierta: 1,5%)	NO	Universal (población cubierta: 100%)	Universal (población cubierta: 100%)	SÍ
HUNGRÍA	9.771.141	Centinela (población cubierta: >20%)	NO	NO	NO	SÍ

País UE	Habitantes	ATENCIÓN PRIMARIA		HOSPITALES		Boletines epidemiológicos nacionales públicos
		ILI	ARI	SARI	Gripe confirmada	
IRLANDA	4.977.400	Centinela (población cubierta: 6,6%)	Centinela (población cubierta: 6,6%)	Centinela (población cubierta: 7,6%)	NO	SÍ
ITALIA	59.729.080	Centinela (población cubierta: 2% de cada grupo de edad)	NO	NO	Universal (población cubierta: 100%)	SÍ
LETONIA	1.913.822	Centinela (población cubierta: 4,8%)	Centinela (población cubierta: 4,8%)	Centinela (población cubierta: sin datos)	NO	SÍ
LITUANIA	2.794.633	Centinela (población cubierta: 2,2%)	Centinela (población cubierta: 2,2%)	NO	NO	SÍ
LUXEMBURGO	576.243	Universal + Centinela (población cubierta: 3%)	Centinela (población cubierta: 3%)	NO	NO	SÍ
MALTA	504.115	Centinela (población cubierta: 25%)	NO	NO	NO	NO
PAÍSES BAJOS	17.441.139	Centinela (población cubierta: 0,9%)	Centinela (población cubierta: 9%)	NO	NO	SÍ
POLONIA	38.354.173	Centinela (población cubierta: 3%)	NO	NO	NO	SÍ
PORTUGAL	10.286.263	Centinela (población cubierta: sin datos)	Centinela (población cubierta: sin datos)	NO	Centinela (población cubierta: sin datos)	SÍ
RUMANÍA	22.154.572	Centinela (población cubierta: 2%)	Centinela (población cubierta: 2%)	Centinela (población cubierta: 16%)	NO	SÍ
SUECIA	10.353.441	Centinela (población cubierta: 8%)	Centinela (población cubierta: 8%)	NO	Universal (población cubierta: 100%)	SÍ

Elaboración propia a partir del informe conjunto OMS/ECDC “Respiratory Viruses Surveillance Country, Territory and Area Profiles, 2021”.

Como ejemplo de las grandes diferencias entre registros nacionales dentro de un mismo continente, Albania dispone de un sistema universal de vigilancia de ARI en Atención Primaria y de gripe confirmada microbiológicamente en su red hospitalaria, dando cobertura, por lo tanto, al 100% de su población^[123]. Grecia se encuentra en un punto intermedio, con vigilancia centinela de ILI en Atención Primaria (cubriendo al 1,5% de la población) y vigilancia universal en los hospitales^[124]. Irlanda basa toda su estrategia de vigilancia en sistemas centinela para ILI y ARI en Atención Primaria (6,6% de población cubierta) y SARI en hospitales (7,6% de población cubierta)^[125].

Independientemente de las características de los sistemas de vigilancia en los diferentes Estados miembro, profesionales expertos en Salud Pública envían esta información al ECDC, de manera que pueda recopilarse y analizarse de manera conjunta, en el marco del sistema integrado TESSy (*The European Surveillance System*)^[126]. Esta Red Europea de Vigilancia de la Gripe (EISN)^[127] tiene una estructura similar a otras redes de vigilancia continentales: Red Europea de Enfermedades Transmitidas por los Alimentos y el Agua y Zoonosis, Red Europea de Vigilancia de Infecciones de Transmisión Sexual, Red Europea de Vigilancia de la Tuberculosis, Red Europea de Vigilancia del VIH/SIDA, Red Europea de Vigilancia de Resistencia a los Antibióticos, etc. La EISN tiene su origen en el Sistema Europeo de Vigilancia de la Gripe (EISS), coordinado inicialmente por el Instituto Holandés de Investigación en Servicios de Salud (NIVEL), creciendo posteriormente a partir de redes de vigilancia epidemiológica anteriores y coordinada desde 2008 por el ECDC y que integra a 29 países, entre los que se encuentra España. Se basa en los datos semanales comunicados por los sistemas centinela y los laboratorios nacionales de referencia de cada país, entre la semana epidemiológica 40 hasta la semana 20 del año siguiente. El Informe Epidemiológico Anual^[128] incluye indicadores cualitativos de la actividad gripal (intensidad, distribución geográfica y tendencia), así como información cuantitativa relevante (número total de casos, clasificados por tipo, subtipo y linaje, porcentaje de positividad de las muestras analizadas, caracterización antigénica y genética, susceptibilidad antiviral, etc.).

De forma complementaria, desde la temporada 2014/2015 la vigilancia de la gripe en los 53 países de la Región Europea de la OMS se coordina conjuntamente por el ECDC y la Oficina Regional de la OMS para Europa, elaborando un boletín epidemiológico semanal^[92] que,

sumado a lo anterior, incluye datos del proyecto EuroMOMO, que analiza el exceso de mortalidad por todas las causas en Europa.

2.3.3.- Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE)

La vigilancia de la gripe en España, agrupada en su conjunto bajo las siglas SVGE, es el resultado de la suma de diversas fuentes de información^[74] y la coordinación de múltiples dispositivos y niveles asistenciales. Hasta la llegada de la pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 y el consecuente camino hacia la vigilancia integrada de las infecciones respiratorias agudas que se abordará en el siguiente epígrafe, constituían el SVGE el sistema centinela de vigilancia de gripe (ScVGE), la notificación de brotes de gripe, la vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG), la vigilancia de casos hospitalizados con gripe independientemente de su gravedad, el exceso de mortalidad por todas las causas a partir del sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MoMo) y EuroMOMO, la vigilancia de virus respiratorio sincitial (VRS) y la vigilancia internacional.

El ScVGE, disponible desde 1996 e integrado en la EISN, tenía como objetivo proporcionar información epidemiológica y virológica de la actividad gripal en España, a partir de los casos leves de gripe en la comunidad que acudían a las consultas de Atención Primaria. Profesionales sanitarios de 16 Comunidades Autónomas colaboraban voluntariamente recogiendo información de morbilidad por gripe sobre una muestra de la población de su zona. Como ejemplo, la Red centinela sanitaria de Castilla y León (RCSCyL), región en la que se desarrolla el trabajo presentado en esta memoria y regulada por la ORDEN SAN/620/2016, de 30 de junio^[130], constaba de 139 médicos de familia, 22 pediatras, 128 enfermeras, 37 epidemiólogos, técnicos de apoyo y personal administrativo.

Desde la semana epidemiológica 40 de un año, hasta la semana 20 del año siguiente, coincidente con el periodo octubre-mayo, los médicos centinela recogían muestras de exudados nasal y/o faríngeo de los pacientes con gripe y las enviaban al laboratorio de referencia para la confirmación virológica de los casos. Este sistema centinela de vigilancia de gripe aportó una información muy valiosa sobre la intensidad de la actividad gripal, determinada por la tasa de incidencia y calculada como número de casos por cada 100.000 habitantes, la distribución geográfica de las detecciones de virus notificadas y la evolución,

establecida a partir de las diferencias en las tasas de incidencia de síndromes gripales de una semana comparado con las de semanas previas.

En la temporada 2010-2011 se amplió la vigilancia de la gripe al entorno hospitalario, comenzando el sistema de vigilancia de CGHCG. En él participaron alrededor de 100 hospitales designados por las CCAA, vigilando al 52% de la población española, pero con una gran variabilidad entre regiones. El objetivo de este sistema era determinar las características clínicas, epidemiológicas y virológicas de los CGHCG, clarificando los grupos de riesgo de presentar formas graves de la enfermedad. Los criterios clínicos para considerar a un paciente con gripe como CGHCG^[131], son: personas que presentan un cuadro clínico compatible con gripe y que requieren ingreso hospitalario por la gravedad del cuadro clínico (neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo, fallo multiorgánico, shock séptico, ingreso en UCI), o personas que desarrollan el cuadro anterior durante su estancia hospitalaria habiendo ingresado por otro motivo, o personas con gripe confirmada que fallecen durante su estancia hospitalaria y tienen confirmación de gripe en laboratorio. Este sistema permitió obtener indicadores de gripe muy importantes y solo cuantificables desde la esfera hospitalaria, como la admisión en UCI y la letalidad.

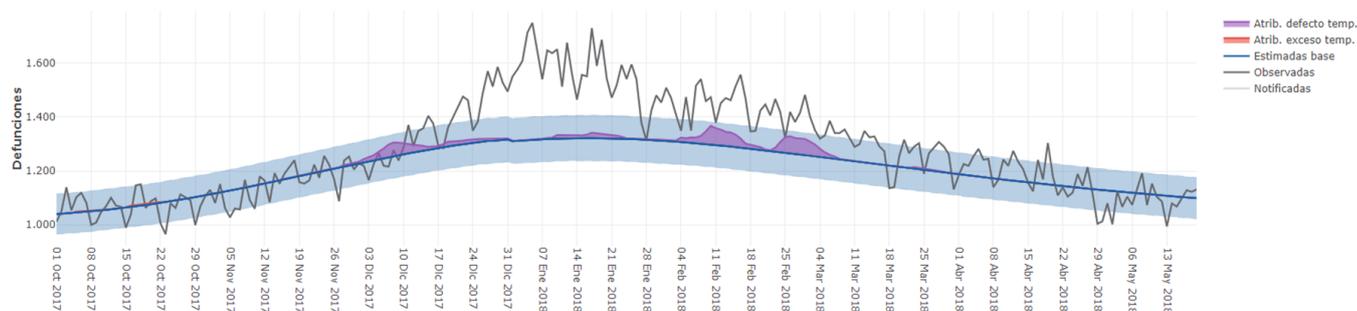
No obstante, centrarse en los CGHCG dejaba fuera de la vigilancia epidemiológica a los numerosos casos hospitalizados con gripe que no cumplían los anteriores criterios de gravedad. Por ello, en la temporada 2017-2018 se incluyó en el SVGE la notificación de todos los casos hospitalizados con gripe confirmada, independientemente de su gravedad. Esta notificación se desarrolló de manera agregada, con periodicidad semanal y limitando la recogida de variables al grupo de edad y al tipo y subtipo de virus.

Estos tres pilares fundamentales en la infraestructura del SVGE (vigilancia centinela en Atención Primaria, vigilancia de CGHCG y total de casos en Atención Hospitalaria), aprovechados para la vigilancia del VRS por compartir sintomatología, se completaron con otras fuentes de información, como la investigación exhaustiva de brotes de gripe en colectivos y poblaciones vulnerables, especialmente centros sanitarios y sociosanitarios, o la vigilancia de la mortalidad. En este último punto destaca el análisis de la mortalidad diaria por todas las causas, a partir de modelos matemáticos que estiman el exceso de defunciones en periodos de actividad gripal. En España, disponemos del Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MoMo), que recoge información de alrededor de 4.000 registros civiles,

representando al 93% de la población del país, y estima la mortalidad esperada a partir de un modelo restrictivo de medias históricas basado en la mortalidad observada^[132], con datos del Instituto Nacional de Estadística entre enero de 2008 y diciembre de 2016. A su vez, este sistema nacional forma parte de la red europea EuroMOMO^[133] (Figura 7).



Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MoMo)



EuroMOMO

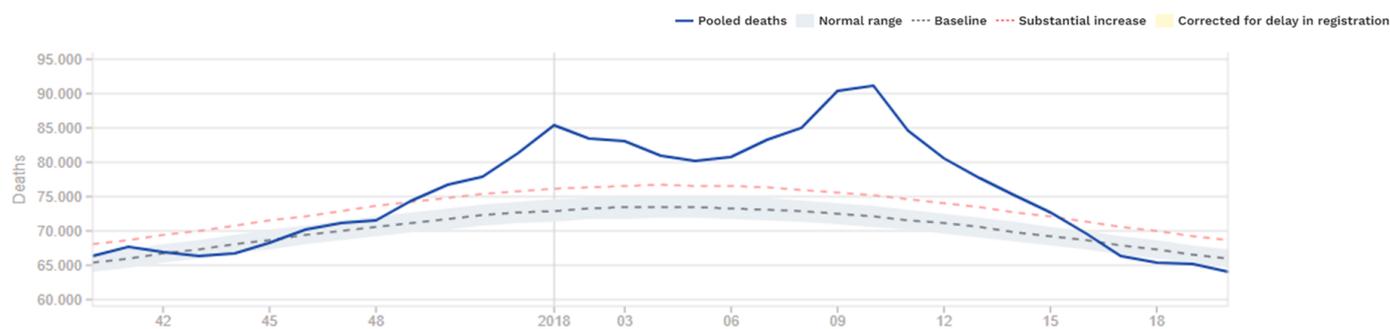


Figura 7.- Mortalidad notificada y observada por todas las causas, en España y en Europa, estimadas base con un intervalo de confianza del 1% al 99%, en la temporada gripal 2017-2018: entre el 1 de octubre de 2017 (semana epidemiológica 40) y el 19 de mayo de 2018 (semana epidemiológica 20). Adaptado de la información publicada por ambos sistemas.

Independientemente de la fuente de información dentro del SVGE, los datos se enviaban semanalmente desde los servicios de Salud Pública de las Comunidades Autónomas, al CNE, encargado del registro, consolidación, explotación y análisis a nivel nacional. Además, en colaboración con el CNM, se elaboraba el informe de vigilancia de la gripe, de acceso público. Tras la finalización de cada semana epidemiológica, los datos se enviaban al ECDC y a la Oficina Regional de la OMS, potenciando la vigilancia internacional de la enfermedad que se ha detallado en el epígrafe anterior (2.3.2.- Sistemas de vigilancia de gripe en Europa).

2.3.4.- Vigilancia integrada de las infecciones respiratorias agudas

Desde la declaración en diciembre de 2019 de varios casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei (China), hasta el 3 de octubre de 2023, fecha final de publicación de los datos internacionales, se han notificado un total de 677 millones de casos de COVID-19 en todo el mundo y alrededor de 7 millones de fallecimientos por la enfermedad^[134]. A pesar de que el impacto más visible se produjo sobre la red asistencial, también los sistemas de vigilancia epidemiológica sufrieron un importante estrés. En el caso de la vigilancia de la gripe, muchos médicos centinela fueron relocalizados, se crearon nuevos dispositivos asistenciales que no respondían al esquema fundacional del ScVGE y circuló de manera masiva un virus, el SARS-CoV-2, que comparte gran parte de la sintomatología con la gripe^[28]. Por ello, el ECDC y la OMS recomendaron el establecimiento de sistemas de vigilancia integrada de virus respiratorios^[135], que en España ha tomado la forma del Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SiVIRA) y está compuesto por la vigilancia de infección respiratoria aguda leve (IRAs) en Atención Primaria y la vigilancia de infección respiratoria aguda grave (IRAG) en hospitales^[136]. Además, se han integrado en SiVIRA fuentes de información que ya formaban parte del SVGE y que permanecen vigentes en el escenario actual, como la vigilancia de brotes de gripe en aquellas situaciones que pudieran requerir actuaciones especiales de Salud Pública o la vigilancia de la mortalidad diaria por todas las causas, a través de MoMo y EuroMOMO.

La infección respiratoria aguda leve se define como el comienzo súbito, en los últimos 10 días, de al menos uno de los siguientes síntomas: tos, dolor de garganta, disnea, rinorrea y otros síntomas nasales, con o sin fiebre y el juicio clínico de que la enfermedad se debe a una infección. La vigilancia centinela de IRAs, liderada por los profesionales de Atención Primaria, combina dos componentes: sindrómico y de selección sistemática^[137]. El componente sindrómico, similar al esquema tradicional del ScVGE, consiste en la notificación de los casos semanales de IRAs que acuden a las consultas de Atención Primaria, detallando sexo y grupo de edad, que corresponden a los médicos centinela (componente sindrómico centinela) o, de manera menos habitual, asociados a todas las consultas en el primer nivel asistencial en la Comunidad Autónoma correspondiente (componente sindrómico exhaustivo). El componente de selección sistemática, a partir de un muestreo probabilístico sistemático y basado en alguna regla simple, como elegir a los 2 o 5 primeros pacientes que acuden a la consulta centinela,

incluye la toma de muestra para detección microbiológica de virus de la gripe, SARS-CoV-2 y VRS y la recogida de datos epidemiológicos, clínicos, virológicos y vacunales. Esta combinación de componentes permite la vigilancia conjunta de las tres enfermedades, pudiendo ampliarse ágilmente a cualquier otro virus respiratorio que circule en el futuro.

Se considera infección respiratoria aguda grave a la sintomatología descrita anteriormente en pacientes que tienen cursada una orden hospitalaria de ingreso^[138]. La vigilancia centinela de IRAG en hospitales, de la que forman parte 13 hospitales de 9 CCAA^[91], también comparte un componente sindrómico y otro de selección sistemática. En este caso, el componente sindrómico supone la recogida de información, por sexo y grupo de edad, de todos los casos semanales de IRAG que ingresan en los hospitales centinela participantes. Para el segundo componente, la selección sistemática de los pacientes se basa en el día de hospitalización, estudiando las características epidemiológicas, clínicas, virológicas y de vacunación de todos los pacientes con IRAG ingresados los martes o los miércoles, en función de la logística de cada hospital, y realizando el diagnóstico microbiológico triple de virus de la gripe, SARS-CoV-2 y VRS. Como detalla el Protocolo para la vigilancia centinela de IRAG en los hospitales de España, *“se excluyen los pacientes con IRAG de origen nosocomial porque el objetivo de esta vigilancia es estimar la incidencia de casos de IRAG hospitalizados procedentes de la comunidad. Quedan excluidos, por tanto, todos los pacientes hospitalizados con IRAG cuya fecha de inicio de síntomas sea 48h posterior al ingreso”*.

Este nuevo modelo de vigilancia integrada no altera ni el circuito de transmisión de la información, de los centros de salud y hospitales al CNE, pasando por los Servicios Territoriales de Sanidad de las CCAA, ni su periodicidad semanal. Las diferentes CCAA han adaptado este marco general a sus particularidades. Castilla y León ha establecido el Programa de Vigilancia Integrada de las Infecciones Respiratorias Agudas (VIGIRA)^[139], sustentando la vigilancia integrada de las IRA en los procesos clínicos recogidos en la Historia Clínica Electrónica y la información microbiológica de los centros asistenciales del sistema castellano y leonés de salud (SACYL) y del Centro Nacional de Gripe de Valladolid.

2.3.5.- Fuentes secundarias de datos de posible utilidad en gripe

Con la llegada del nuevo milenio y los avances tecnológicos asociados, comenzó a proponerse en Reino Unido^[140], Canadá^[141], Estados Unidos^[142] y Australia^[143], la explotación conjunta de

diferentes registros que aportaran información clínica y administrativa sobre pacientes con una patología determinada. Pronto surgieron también las voces escépticas respecto a estos emparejamientos de registros, aludiendo a que una vinculación incompleta entre bases de datos podría introducir errores sistemáticos. De hecho, la revisión narrativa de alrededor de 2.000 artículos científicos publicados entre los años 1991 y 2007 que incluían vinculación de datos^[144], reflejó que existían importantes diferencias entre los registros emparejados y no emparejados en la distribución de variables fundamentales como la edad, el sexo y los resultados en salud. Resultó necesario, por tanto, establecer una serie de recomendaciones que garantizaran la transparencia, reproducibilidad y exactitud de los procesos de vinculación, con la consiguiente mejora en la validez de los análisis y la interpretación de los resultados. Un grupo de expertos participó en el proyecto “GUILD”^[145] (*GUIdance for Information about Linking Data sets* - Guía de información sobre la vinculación de conjuntos de datos), de referencia para los proveedores de datos, analistas e investigadores.

Respetando las premisas fundamentales de este consenso, se han multiplicado en los últimos años los estudios con grandes cohortes de pacientes que han sumado a los registros clínicos fuentes secundarias de datos. Por ejemplo, se completó la información de más de 19.000 pacientes franceses con enfermedad renal en estado terminal obtenida de la Red de Epidemiología e Información Renal (REIN - *Renal Epidemiology and Information Network*), con el Sistema Nacional de Datos Sanitarios (SNDS - *Système National des Données de Santé*)^[146], permitiendo mejorar la información demográfica de estos casos y el conocimiento de sus resultados en términos de morbilidad. Existen también numerosas experiencias internacionales en el ámbito de la salud perinatal^[147], como el estudio EUROLINKCAT^[148], que constituye una red europea formada por 21 registros poblacionales de anomalías congénitas enriquecidos con estadísticas nacionales (registros de nacimientos, defunciones y hospitalarios), y que determinó que el emparejamiento de datos era más débil en los casos de muerte neonatal temprana, o la vinculación de las bases de datos de cirugía cardíaca congénita de la Sociedad Americana de Cirujanos Torácicos y la *Vermont Oxford Network*, obteniendo un 81,9% de emparejamientos^[149]. También se han publicado trabajos centrados en grupos poblacionales más concretos, como la suma del *Cherokee Nation Cancer Registry* y la información recogida en la Historia Clínica Electrónica^[150], permitiendo profundizar en el estudio de las personas indígenas americanas diagnosticadas de cáncer entre 2015 y 2020.

Los registros hospitalarios que nutren los sistemas de vigilancia epidemiológica revisados en este capítulo, y que tienen como objetivo la prevención y el control de la gripe en los centros sanitarios, identifican a los pacientes con diagnóstico clínico y/o microbiológico de la enfermedad y aportan una visión muy completa de la distribución espacial y temporal de los casos^[92]. No obstante, la información frecuentemente se limita a datos agregados y con periodicidad de notificación semanal, reservando la recogida detallada de variables pronósticas para los pacientes que cumplen criterios de gravedad^[74] o ampliando la información en caso de investigaciones posteriores. Además, por definición, contemplan únicamente los casos de enfermedad, no permitiendo la comparación con pacientes hospitalizados por otras causas. Surge por ello la necesidad de explorar otras fuentes de información que, partiendo de la identificación de los casos garantizada por los registros de vigilancia epidemiológica, los complementen con información clínica relevante y faciliten la disponibilidad de un grupo control.

Entre estas fuentes de información, por la facilidad de obtención, menores costes y uniformidad de los datos en grandes cohortes poblacionales^[151], destaca en España el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), denominado desde 2016 Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD)^[152]. Se trata de una base de datos normalizada, que integra información administrativa y clínica de los pacientes atendidos en distintas modalidades asistenciales de atención hospitalaria y en la que la codificación de diagnósticos y procedimientos se realiza mediante la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión, Modificación Clínica (CIE-10-ES)^[153]. El Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada, determina su estructura, formato y contenidos, recogiendo como uno de sus principales objetivos *“el conocimiento de la demanda asistencial y la morbilidad atendida en los dispositivos de atención especializada, favoreciendo la realización de estudios de investigación clínica, epidemiológica y de evaluación de servicios sanitarios y de resultados en salud”*. Por lo tanto, la propia regulación del RAE-CMBD, ofrece la utilización de estos datos para un uso secundario.

Experiencias previas han analizado la validez del RAE-CMBD en diferentes procesos asistenciales, siempre comparado con el registro propio de la condición clínica como estándar de referencia. A pesar de los diferentes propósitos y alcances de estas fuentes de información, resulta relativamente sencillo realizar el emparejamiento de los episodios de hospitalización, al

compartir atributos como el número de historia clínica o la fecha de ingreso^[154]. Por ejemplo, al evaluar la concordancia del RAE-CMBD con el registro DIOCLES (Descripción de la Cardiopatía Isquémica en el Territorio Español)^[155], los autores obtuvieron un 60,85% de emparejamientos únicos, con una sensibilidad (S) del 85,10% y especificidad (E) del 98,31%. Los parámetros de validez interna del RAE-CMBD también fueron evaluados en la comparación con diferentes bases de datos del ámbito oncológico^[156–158] o neurológico^[159].

Los estudios sobre patologías respiratorias que han utilizado datos del RAE-CMBD se han incrementado notablemente en los últimos años, llegando a afirmar, quizás de manera exagerada, que nos encontramos ante un auténtico *big data*^[160], cuyo análisis aportaría valor en los estudios epidemiológicos, en la gestión de recursos sanitarios y en seguridad del paciente. El proyecto RECALAR (Recursos y Calidad en Patología del Aparato Respiratorio), que tuvo como objetivo disponer de un registro de los recursos y estructura organizativa de los Servicios de Neumología en los hospitales españoles, ya utilizó esta base de datos para conocer los resultados en salud de los pacientes con enfermedades del aparato respiratorio. En el caso de la gripe, permitió describir el impacto de las hospitalizaciones en España entre los años 2009 y 2015^[161], analizando la duración de la estancia, las principales comorbilidades y la mortalidad. También se utilizó el CMBD para conocer la posible relación entre la incidencia de gripe estacional y las tasas de hospitalización y mortalidad hospitalaria por enfermedades cardiovasculares agudas^[162].

En estas investigaciones sobre gripe se asumió la validez del RAE-CMBD en las estimaciones, a pesar de no disponer de estudios específicos que, hasta ese momento, lo hubieran contrastado con otras fuentes de información de carácter clínico y epidemiológico.

Capítulo 3. JUSTIFICACIÓN



De la información recogida en el capítulo anterior se desprenden las ideas que fundamentan las preguntas de investigación a las que trata de dar respuesta esta memoria.

En primer lugar, resulta evidente que la inmensa mayoría de la producción científica relacionada con la infección por virus gripales se centra en aspectos clínicos y/o microbiológicos. Además, cuando se han investigado específicamente las líneas de actuación recomendadas por los CDC para la prevención y el control de la gripe en los centros sanitarios^[92], la evaluación de la efectividad de la vacunación antigripal ha acaparado gran parte del protagonismo. Por ello, consideramos fundamental traducir en una hipótesis de estudio la recomendación que señala que *“los centros sanitarios deben establecer mecanismos y políticas que permitan alertar rápidamente a los profesionales sanitarios sobre el aumento de la incidencia de gripe en la comunidad y la aparición de un brote dentro del centro”*. Mejorar los sistemas de vigilancia epidemiológica de gripe en los hospitales, además del lógico perfeccionamiento en la calidad del dato, ¿realmente impacta en los resultados asistenciales de los pacientes? ¿Y en la sostenibilidad del sistema? Estas preguntas, que sí han obtenido respuesta cuando se realizaron sobre otras recomendaciones, como la higiene de manos^[103,163], las precauciones ampliadas de transmisión por gotas^[164] o la mencionada vacunación de pacientes y profesionales^[62], deben responderse también en el caso de los sistemas de información en gripe. Se trata, por tanto, de incluir a los sistemas de vigilancia epidemiológicos en una dinámica similar al resto de iniciativas sometidas a la evaluación de tecnologías sanitarias^[165,166], con el objetivo de generar evidencia sobre su eficacia, eficiencia y seguridad.

Esta idea nos conduce a una nueva reflexión. En los estudios experimentales, aquellos en los que el investigador introduce una o más variables independientes para observar su efecto sobre una o más variables dependientes y poder evaluar causalidad^[7], el primer paso es precisamente la selección y definición de la intervención que se va a valorar, tratándose habitualmente de un nuevo fármaco, diferente dosis, posología o vía de administración de un mismo compuesto, etc. Respecto a la intervención sugerida en este caso, ¿en qué consiste exactamente la mejora de un sistema de vigilancia epidemiológica de gripe en la atención hospitalaria? La tabla 5, incluida en el epígrafe 2.3 (Sistemas de información en gripe) resulta muy ilustrativa a la hora de apreciar la enorme variabilidad de métodos de vigilancia que coexisten internacionalmente. Además, desde los diferentes dispositivos de Salud Pública se

establecen en España una serie de criterios para la notificación de casos desde los hospitales, centrados en la temporalidad, formato e información mínima imprescindible para la autoridad sanitaria^[74], pero sin indicar cómo un centro sanitario debe organizarlo internamente y, en caso de que lo considere, ampliar esta información. Esta situación se ve acentuada en los numerosos hospitales que no son designados como centinela para la vigilancia de los casos ingresados confirmados de gripe. De nuevo en este sentido, la Teoría de la Contingencia citada en páginas anteriores^[111], sostiene que no existe un diseño único de sistema de información aplicable en todas las organizaciones y en todas las circunstancias dentro de una misma organización, por lo que las soluciones deberán ser adaptadas a las contingencias específicas de cada entorno. Lejos de suponer un impedimento, esta falta de receta universal es una invitación a innovar y, a la vez, exige que la investigación que evalúe la mejora en un sistema de vigilancia de gripe no solo responda al “¿qué se ha conseguido?”, si no al “¿cómo se ha hecho?”. Parece obvio que esta aproximación a un estándar deberá incorporar todos los aspectos que, por separado, sí han demostrado efectividad en multitud de ámbitos, como el diagnóstico microbiológico precoz, la coordinación entre profesionales o el control del compañero de habitación ante la aparición de un nuevo caso^[167]. Además de resolver la incógnita respecto al efecto conjunto de estas medidas en el marco de un sistema de vigilancia de gripe, su implementación en un hospital permitirá validar los modelos matemáticos que apuntan a una posible reducción de la transmisión nosocomial del virus de hasta el 50%^[168]. Hasta donde conocemos, este ejercicio no se ha realizado previamente en un entorno real.

Volviendo a los modelos que explican la interacción entre los sistemas de información, las personas y las organizaciones, recordamos que el Modelo de Aceptación de la Tecnología^[112] señala que la adopción de esta y otras iniciativas estará determinado por la percepción de utilidad y la facilidad de uso. Centrándonos en el primer punto, es indudable que si logramos demostrar que la implementación de un sistema de vigilancia activa de gripe en un hospital disminuye la transmisión nosocomial del virus y/o reduce la mortalidad en este grupo de pacientes, la percepción de utilidad estará garantizada. Pero, incrementando la ambición, ¿podemos sumar elementos y enfoques al sistema que aumenten todavía más el compromiso con la iniciativa? Uno de los aspectos de la satisfacción de los profesionales del sector sanitario sobre los que existe sólida evidencia, es la estrecha relación entre las facilidades y recursos para desarrollar una carrera investigadora y una experiencia laboral positiva^[169,170]. Es previsible que este vínculo se mantenga, e incluso acentúe, en los años venideros. De los 1.375

estudiantes de Medicina analizados en Australia en el periodo 2017-2021, las puntuaciones más altas en satisfacción se reportaron en el alumnado que había percibido apoyo institucional para el desarrollo de sus proyectos de investigación^[171]. Parece interesante, por tanto, incorporar al sistema de vigilancia de gripe la información necesaria para su uso secundario en investigación.

Una vez compartida la necesidad de determinar el impacto de la mejora de un sistema de vigilancia hospitalario de gripe y sugerido su potencial uso en investigación clínica y epidemiológica, cabe preguntarse: ¿qué hallazgos esperamos obtener de esta iniciativa, que justifiquen su puesta en marcha y que no hayan demostrado otras investigaciones empleando grandes cohortes poblacionales o en condiciones prácticamente experimentales? Primero, la ampliación de la población diana. Cabe recordar que al inicio del proyecto de investigación recogido en esta memoria (T1617), la vigilancia de gripe en España se centraba únicamente en los casos graves hospitalizados confirmados de gripe^[74], permitiendo ser pioneros estudiando a todos los pacientes hospitalizados con gripe, independientemente de su gravedad. En segundo lugar, posibilitará la inclusión de variables no suficientemente estudiadas en el caso de la gripe. En los años de desarrollo de la Tesis Doctoral asistimos a la exclusión en muchos de los registros de gripe de los casos de transmisión nosocomial, claves en la logística de los hospitales y en la seguridad de los pacientes. Y, a este respecto, el futuro no parece demasiado prometedor, atendiendo a cómo el Protocolo para la vigilancia centinela de IRAG en los hospitales de España^[136], en el marco de la vigilancia integrada de infecciones respiratorias agudas, excluye a los pacientes hospitalizados con IRAG cuya fecha de inicio de síntomas sea 48h posterior al ingreso. Es necesario, por tanto, desarrollar estudios que contemplen la vigilancia proactiva de la transmisión nosocomial del virus, cuantificándola de manera precisa y no conformándose con el intervalo excesivamente amplio que nos ofrece la bibliografía: entre el 4,3% y el 17% de casos nosocomiales respecto al total de casos^[85,87]. Tampoco podemos esperar a la aparición de brotes en los centros socio-sanitarios^[86,172], sobre los que sí existe abundante evidencia, para investigar este tipo de transmisión.

Otro aspecto de gran relevancia clínica que podrá enriquecerse a través de la caracterización de todos los adultos con infección por virus gripales ingresados en un hospital, obtenida gracias al sistema de vigilancia de gripe, es la determinación de las complicaciones de la enfermedad y, concretamente, los eventos cardíacos tras gripe, como recomiendan diferentes

publicaciones^[173]. Hasta la fecha, la evidencia más sólida de asociación entre la gripe y el infarto agudo de miocardio proviene de la investigación realizada en Ontario (Canadá), identificando 364 ingresos por evento cardíaco en pacientes que habían padecido una gripe durante el año anterior y concluyendo que la semana tras la infección es el periodo de máximo riesgo^[39]. Además de la necesidad de contrastar estos resultados con los que arroje nuestra experiencia en un hospital español, el estudio canadiense parte del cruce de bases de datos con información incluida inicialmente con diferentes propósitos, por lo que el análisis desde un sistema de vigilancia integrado aportará un evidente valor añadido. En el ámbito nacional, la investigación que estableció una correlación lineal entre las tasas de hospitalización y mortalidad hospitalaria por eventos cardiovasculares agudos y la incidencia de la enfermedad^[162], de carácter ecológico y con recogida de información retrospectiva, invita a demostrar la relación causal a través de un diseño prospectivo.

El último apunte relativo a la pertinencia de la investigación que desarrollaremos en los siguientes capítulos de la memoria, incide en la posibilidad de explorar otras bases de datos que complementen la información disponible en el sistema de vigilancia y sume un grupo control, incrementando el nivel de evidencia de las conclusiones obtenidas. La introducción de este trabajo ya menciona investigaciones que han empleado datos del RAE-CMBD^[152] en el ámbito de la gripe, con hallazgos relevantes como la relación directa entre la mortalidad hospitalaria y el sexo masculino, los grupos de edad y las condiciones clínicas de riesgo, tras analizar más de 50.000 episodios de hospitalización entre los años 2009 y 2015^[161]. No obstante, todas las experiencias coinciden en asumir la validez del RAE-CMBD en las estimaciones, sin que, hasta este momento, se hubiera determinado a través de un estudio específico utilizando el sistema de vigilancia epidemiológica como estándar de referencia. En este sentido, nuestra investigación supone el primer paso necesario para reforzar la credibilidad de los hallazgos obtenidos en el resto de trabajos.

En definitiva, encontramos numerosas razones que justifican el estudio pormenorizado de un sistema de vigilancia hospitalario de gripe en tiempo real, resumidas en la necesidad de generar evidencia sobre la innovación planteada y en su capacidad para responder a hipótesis clínicas hasta el momento no contrastadas con datos de la vida real.

Capítulo 4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



La **HIPÓTESIS** de este trabajo es que:

“La mejora en los sistemas actuales de vigilancia epidemiológica de gripe en Atención Hospitalaria, aumenta los conocimientos de la enfermedad y sus complicaciones y repercute positivamente en los resultados asistenciales de los pacientes y en la efectividad de las estrategias organizativas adoptadas”.

El **OBJETIVO PRINCIPAL (OP)** del proyecto es:

- OP: Determinar el impacto de la mejora de un sistema de vigilancia epidemiológica en los resultados clínicos y organizativos de los pacientes hospitalizados con gripe.

Como **OBJETIVOS SECUNDARIOS (OS)**, encontramos:

- OS1: Identificar los elementos clave de un sistema de vigilancia de gripe que aporte valor a los pacientes y profesionales.
- OS2: Evaluar la magnitud de la transmisión nosocomial de gripe en un hospital de agudos, a través de un sistema de vigilancia con búsqueda activa de casos nuevos.
- OS3: Analizar la frecuencia de complicaciones en los pacientes hospitalizados con gripe, incluyendo en la vigilancia los eventos cardiovasculares.
- OS4: Delimitar la validez y utilidad del RAE-CMBD, respecto a un sistema de vigilancia epidemiológica, en la caracterización de los pacientes hospitalizados con gripe.

Capítulo 5. METODOLOGÍA



5.1.- Marco metodológico general y plan de análisis

De acuerdo con el Reglamento de Estudios de Doctorado de la Universidad de Valladolid (Aprobado por el Consejo de Gobierno en sesión de 11 de mayo de 2022, BOCyL núm. 96 de 20 de mayo. Corrección de errores publicada en BOCyL de 24 de mayo)^[174], las Tesis Doctorales en la modalidad de compendio de publicaciones *“deberán incluir índice, introducción, un cuerpo formado por los distintos artículos, conclusiones y bibliografía”*. Sumado a lo anterior, consideramos fundamental añadir un breve capítulo metodológico que, cumpliendo la filosofía de reservar los aspectos analíticos concretos para los respectivos artículos sometidos a revisión por pares, sirva de paraguas general a la investigación y clarifique su visión global.

En primer lugar, esta Tesis Doctoral pretende definir un modelo de sistema de vigilancia de gripe en los hospitales óptimo, que cubra las necesidades y expectativas de todos los agentes implicados: pacientes, profesionales y organismos de Salud Pública. Dado que existen múltiples alternativas que pudieran acercarse, en mayor o menor medida, a este objetivo, y que emprender cualquiera de los proyectos implica la decisión simultánea de no emprender ninguna de las otras opciones viables, resulta imprescindible realizar un análisis inicial de opciones^[175]. Para ello, en el periodo inter-temporada de 2017 (tras la temporada de gripe 2016/2017 y antes de la 2017/2018) desde el Servicio de Medicina Preventiva del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, con la colaboración de la Dirección del centro y otros servicios clínicos implicados en la asistencia de estos pacientes, se realizó una valoración cualitativa, detallada en la Tabla 6, de 3 opciones de vigilancia universal: 1) Mantener el registro de casos de la temporada anterior (2016/2017); 2) Apostar por un sistema de vigilancia epidemiológica de gripe en tiempo real; y 3) Explorar la utilización de una fuente secundaria de datos, como es el RAE-CMBD.

El consenso alrededor de la opción B como el estándar al que debería aspirar el hospital para la vigilancia epidemiológica de gripe, debía completarse con la evaluación cuantitativa de cada una de las opciones, a través de la implementación secuencial de las diferentes alternativas: la opción A, ya utilizada en la temporada 2016/2017 (T1617), y las opciones B y C conviviendo en las temporadas 2017/2018 (T1718) y 2018/2019 (T1819). Por tanto, la producción científica incluida en esta memoria corresponde a los resultados de la implementación de cada una de las alternativas, con 3 diseños diferenciados y armónicos (Figura 8): estudios observacionales, descriptivos y transversales de cada opción de manera independiente; análisis comparado de

los resultados obtenidos con las opciones A y B, empleados en diferentes temporadas, mediante un estudio cuasiexperimental antes-después; y análisis comparado de los resultados obtenidos con las opciones B y C, coincidentes en las mismas temporadas, mediante un estudio de concordancia.

Tabla 6.- Análisis multicriterio de 3 alternativas de vigilancia universal de gripe en un hospital de tercer nivel. Elaboración propia a partir del consenso de expertos. En verde se resaltan los principales elementos diferenciales de la opción B (Sistema de vigilancia epidemiológica en tiempo real).

	OPCIÓN A REGISTRO DE CASOS	OPCIÓN B SISTEMA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA EN TIEMPO REAL	OPCIÓN C FUENTE SECUNDARIA DE DATOS (RAE-CMBD)
Temporada de implementación	2016/2017	2017/2018 y 2018/2019	Desde 2016
Cobertura (Universal vs. Centinela)	Universal	Universal	Universal
Tipo de vigilancia (Activa vs. Pasiva)	Pasiva	Activa	Pasiva
Población diana	Adultos hospitalizados con diagnóstico microbiológico de gripe	Adultos hospitalizados con diagnóstico microbiológico de gripe	Todos los pacientes hospitalizados
Temporalidad en la toma de muestras	Sin criterio definido	En las primeras 2 horas	Sin criterio definido
Profesionales implicados	Servicios de Microbiología y Medicina Preventiva	Servicios de Microbiología y Medicina Preventiva, Servicios clínicos con asistencia a pacientes con gripe, Dirección del centro.	Servicio de Admisión y Documentación Clínica
Información actualizada sobre localización de los pacientes	NO	SÍ	NO
Seguimiento de la hospitalización	NO	SÍ. Visitas periódicas verificando el cumplimiento de las medidas y alertas para evitar prolongaciones innecesarias del aislamiento.	NO
Control de compañeros de habitación	NO	SÍ	NO
Difusión de la información y periodicidad	SÍ. Cifra global de casos enviada semanalmente a Dirección.	SÍ. 2 informes diarios enviados a todos los agentes implicados en el sistema, a las 9.00h y a las 15.00h.	NO
Información recogida	Variables epidemiológicas, virológicas y de vacunación	Variables epidemiológicas, clínicas , virológicas, de vacunación y de gestión de pacientes	Variables geográficas, demográficas, clínicas y de episodio
Respuesta a los requerimientos de Salud Pública	SÍ	SÍ	NO
Calidad en la estimación de la transmisión nosocomial del virus	Media (revisión retrospectiva)	Alta	En ese momento, sin evaluar

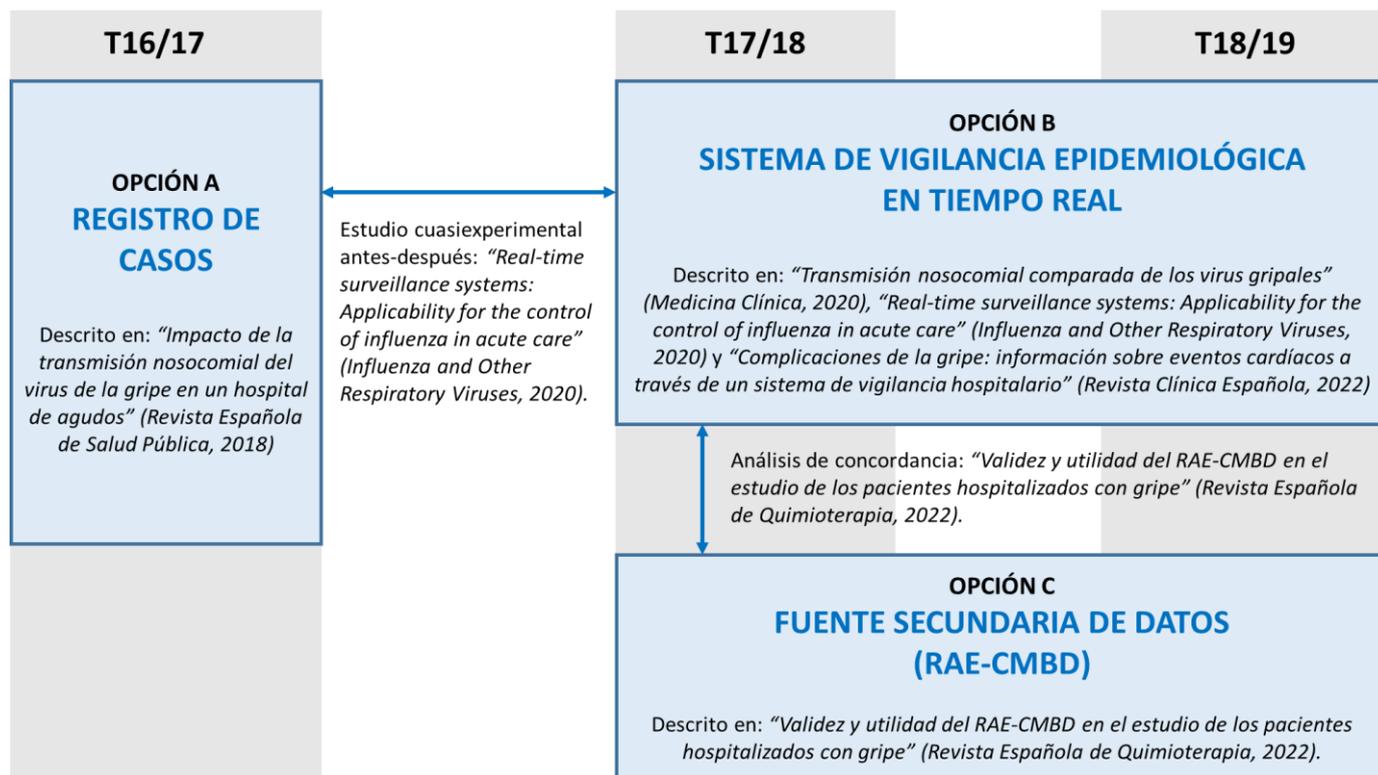


Figura 8.- Plan de análisis de la Tesis Doctoral “Análisis comparado de sistemas de información en el estudio del impacto de la gripe en la Atención Hospitalaria”, incorporando las principales publicaciones derivadas de la misma.

En definitiva, se estudiaron todos los adultos hospitalizados con gripe confirmada durante 3 temporadas consecutivas en un hospital de tercer nivel, lo que supuso un total de 1.196 pacientes distribuidos del siguiente modo: 264 en T1617, 519 en T1718 y 413 en T1819. Además, se analizaron las 96.184 altas de este centro sanitario entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2019, tuvieran o no diagnóstico de gripe.

El periodo a estudio, de acuerdo al criterio del CNE en la vigilancia de la gripe^[74], englobó en cada temporada desde la semana epidemiológica 40 del primer año, hasta la semana 20 del año posterior. La actividad gripal en España durante las 3 temporadas estudiadas se consideró moderada. La T1617 se asoció a una circulación casi absoluta de virus de la gripe A(H3N2); la T1718 se caracterizó por una circulación mixta, con predominio de gripe B y un 41% de tipo A, de los cuales el subtipo A(H3N2) representó el 59%; y en la última temporada estudiada, T1819, circuló de manera casi exclusiva el virus A, correspondiendo el 55% a A(H3N2).

5.2.- Diseños específicos e intervención

Una vez establecido el marco metodológico general en el que se desarrolla la investigación, se describen a continuación los diseños empleados en las etapas consecutivas que dieron lugar a los artículos científicos incorporados al capítulo 6 (Compendio de publicaciones). Del mismo modo, cuando el diseño fue experimental, se detalla la intervención realizada.

“Real-time surveillance systems: Applicability for the control of influenza in acute care” (Influenza and Other Respiratory Viruses, 2020)^[176], tuvo como objetivo determinar el impacto en la transmisión nosocomial de los virus gripales de la implementación de un sistema de vigilancia en tiempo real, similar al empleado en la monitorización de microorganismos multirresistentes, evaluado mediante la tasa de infección nosocomial. Para ello, se realizó un estudio cuasiexperimental antes-después, en el que se compararon los casos de gripe detectados en adultos hospitalizados durante la T1617 en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) y los identificados tras la implementación de un sistema de vigilancia en tiempo real en la T1718.

Intervención: mejoras en el sistema de vigilancia.

El protocolo de actuación frente a la gripe en adultos, vigente en el centro en la T1617 y las campañas previas, consistió en la valoración de los pacientes que acudieron a urgencias con síntomas respiratorios identificando aquellos potencialmente infectados y, en estos casos, la colocación de una mascarilla quirúrgica. Cuando el paciente requirió hospitalización, se emplearon precauciones ampliadas de transmisión por gotas, con aislamiento en habitaciones individuales. Si no se encontraban disponibles dichas habitaciones, se procedía al aislamiento en cohorte, habitaciones dobles con 2 pacientes con el mismo tipo de virus, garantizando más de 1 metro de distancia entre camas. De manera adicional, se intensificaron las principales medidas de prevención de la transmisión de microorganismos patógenos, extremando la higiene de manos de las personas en contacto con el paciente y su entorno, limitando el número de trabajadores, visitantes y familiares expuestos a estos pacientes, y reduciendo, en la medida de lo posible, los desplazamientos de los pacientes en el hospital. El tratamiento de los residuos y la limpieza y desinfección del medio, se realizaron siguiendo el protocolo habitual implantado en el hospital.

Previo al inicio de la T1718, se modificó el protocolo de actuación frente a la gripe en adultos, introduciendo actuaciones contempladas en el sistema de la vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica del centro, con recogida de información prospectiva y toma de decisiones de manera inmediata. El nuevo sistema de vigilancia en tiempo real mantuvo las medidas preventivas de temporadas previas e incorporó las siguientes novedades:

1. Solicitud de pruebas microbiológicas. Realización de PCR en menos de 2 horas desde su identificación a los pacientes con clínica compatible con infección por virus gripales y criterios de hospitalización. En la T1617 se hablaba de “solicitud precoz”, sin un criterio temporal definido.
2. Comunicación de los resultados por el Servicio de Microbiología de manera inmediata al facultativo solicitante por vía telefónica y a los médicos encargados del control de la infección nosocomial a través del correo electrónico corporativo.
3. Registro y recogida de información. El Servicio de Medicina Preventiva registró los casos notificados, en tiempo real, en un sistema informático específico. Además, se actualizó 2 veces al día la localización del paciente y se registraron los posibles traslados del paciente para realización de pruebas.
4. Coordinación entre profesionales. En primer lugar, se enviaron informes diarios al equipo directivo del hospital, al Servicio de Admisión y a los servicios implicados en la asistencia de los pacientes con gripe, a las 9.00h y 15.00h, con el fin de que todos los agentes clave dispusieran de la misma información actualizada respecto a ingresos y altas. En estos informes se enumeraban los pacientes hospitalizados en periodo de transmisibilidad de la infección, su localización y el tipo de transmisión (nosocomial/comunitaria). La figura 9 muestra el informe compartido el 17 de enero de 2018. Además, cada viernes, se desarrollaron reuniones semanales de coordinación entre el equipo de dirección, y los profesionales de los servicios de Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, donde se repasaba la situación epidemiológica de la gripe y se discutían y tomaban las decisiones relativas a las medidas a adoptar desde el comienzo de la siguiente semana (ej. bloqueo de camas en previsión de un incremento importante en el número de ingresos, redistribución de profesionales, etc.).

INFORME DIARIO DE LOS CASOS DE GRIPE EN EL CAUSA

Miércoles, 17 de enero de 2018

La vigilancia de casos confirmados de gripe tiene como objetivo proporcionar información actual y diaria de los pacientes ingresados con gripe en nuestro centro y establecer medidas de prevención y control durante la temporada de gripe estacional 2017/2018.

Situación actual

Pacientes hospitalizados con gripe

(actualizado el 17 de enero de 2018, a las 14.55h)

12

NHC	Servicio de ingreso	Habitación	Fecha de PCR positiva	Tipo de virus	Aislamiento	Transmisión
xxx12	UCI	202	16/01/2018	B	Sí	Comunitaria
xxx78	UCI	204	13/01/2018	B	Sí	Comunitaria
xxx01	UROLOGÍA	211-A	17/01/2018	B	Sí	Comunitaria
xxx80	CARDIOLOGÍA	372-A	14/01/2018	B	Sí	Comunitaria
xxx59	MED. INTERNA	603-A	07/01/2018	A	No	Comunitaria
xxx22	MED. INTERNA	603-C	08/01/2018	A	No	Comunitaria
xxx08	MED. INTERNA	605-A	05/01/2018	A	No	Nosocomial
xxx47	MED. INTERNA	611-A	14/01/2018	B	Sí	Comunitaria
xxx62	MED. INTERNA	611-C	14/01/2018	B	Sí	Comunitaria
xxx68	MED. INTERNA	612-A	16/01/2018	A	Sí	Nosocomial
xxx99	MED. INTERNA	618-A	15/01/2018	A	Sí	Comunitaria
xxx92	MED. INTERNA	619-A	14/01/2018	B	Sí	Comunitaria

Situación global (Temporada 2017/2018)

Total de adultos hospitalizados con gripe confirmada (Gripe A: 29; Gripe B: 60)

89

Casos nosocomiales

8

Servicio de Medicina Preventiva. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Figura 9.- Informe difundido desde el Servicio de Medicina Preventiva del CAUSA al resto de agentes clave del hospital, el miércoles, 17 de enero de 2018, a las 15.00h

5. Seguimiento de la hospitalización con visitas periódicas de los profesionales dedicados al control de la infección para comprobar el cumplimiento de las precauciones establecidas y alertas informáticas tras 5 días de tratamiento antiviral con la finalidad de evitar prolongaciones innecesarias de los aislamientos.
6. Control de compañeros de habitación. Ante la aparición de un caso de gripe nosocomial, se estudió al compañero de habitación. Si había permanecido más de 48 horas hospitalizado junto al caso confirmado, se solicitó PCR. En caso de resultado positivo, dado el mismo tipo de virus, se establecieron para ambos pacientes precauciones ampliadas por gotas. Si el resultado era negativo, se procedió al cambio inmediato de habitación.

Ya con las mejoras descritas incorporadas en el sistema de vigilancia epidemiológico, **“Complicaciones de la gripe: información sobre eventos cardíacos a través de un sistema de vigilancia hospitalario” (Revista Clínica Española, 2022)**^[177] buscó caracterizar todos los casos de adultos con infección por virus gripales hospitalizados en un complejo asistencial de tercer nivel, atendiendo a su evolución y gravedad, y destacando los eventos cardiovasculares tras diagnóstico de gripe. Para ello, se realizó un estudio observacional y descriptivo, analizando los episodios de gripe en adultos que requirieron hospitalización en el CAUSA durante la T1718 y T1819, independientemente de su gravedad.

Por último, **“Validez y utilidad del RAE-CMBD en el estudio de los pacientes hospitalizados con gripe” (Revista Española de Quimioterapia, 2023)**^[178], pretendió determinar la validez del RAE-CMBD, respecto al sistema de vigilancia de gripe utilizado como estándar de referencia, en la caracterización de los casos hospitalizados con esta patología y además, estudiar los principales resultados de la atención a pacientes hospitalizados con gripe (mortalidad intrahospitalaria y duración de la estancia), respecto al resto. De acuerdo con estos objetivos, se diseñó un estudio observacional retrospectivo de los pacientes ingresados con gripe en el CAUSA, durante las temporadas de gripe T1718 y T1819. Aunque el sistema de vigilancia de gripe y el RAE-CMBD tienen propósitos, alcances y estructuras diferentes, ambos comparten determinados atributos que facilitan el emparejamiento de los episodios de hospitalización^[154], que se realizó en este estudio mediante la combinación del número de historia clínica del paciente y la fecha de ingreso, identificando los episodios del sistema de vigilancia con los episodios del RAE-CMBD con código CIE-10 J09*, J10* o J11* como diagnóstico principal o secundario.

5.3.- Contexto

El CAUSA, inaugurado en 1965 y perteneciente al Servicio Público de Salud de la Comunidad Autónoma de Castilla y León (SACYL), es un hospital de tercer nivel con 914 camas instaladas, que presta asistencia a 332.234 pacientes correspondientes a 36 Zonas Básicas de Salud. Cuenta con 195 espacios para consultas externas, 98 puestos de hospital de día, 90 puestos de urgencias, 25 quirófanos, 3.200 m² construidos utilizados como laboratorios y 2.150 m² dedicados en exclusiva a docencia e investigación. Las cifras de actividad de hospitalización del complejo asistencial durante los años a estudio se exponen en la Tabla 7.

Tabla 7.- Indicadores de la actividad de hospitalización del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca en el periodo 2016-2019.

	2016		2017		2018		2019	
	CAUSA	CyL	CAUSA	CyL	CAUSA	CyL	CAUSA	CyL
Nº total de camas en funcionamiento	801	6.197	798	6.052	791	6.056	758	6.155
Nº total de estancias	223.434	1.670.863	216.023	1.582.889	218.959	1.596.662	205.660	1.591.515
Nº total de altas	31.366	246.258	31.537	243.254	32.696	246.791	31.810	244.227
Altas / 1.000 TSI	94,94	103,46	95,85	102,63	100,09	104,81	97,88	103,73
Nº total de ingresos	31.387	246.468	31.532	243.705	32.728	247.079	31.773	244.609
Estancia media (días)	7,12	6,78	6,85	6,50	6,69	6,46	6,47	6,51
Índice de ocupación	76,18	73,66	74,13	71,66	75,81	72,24	74,29	70,85
Índice de rotación	39,17	39,77	39,50	40,27	41,36	40,80	41,89	39,74

CAUSA: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. CyL: Comunidad Autónoma de Castilla y León. TSI: Tarjeta Sanitaria Individual.

Elaboración propia a partir de los datos de actividad asistencial publicados anualmente por la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León. Disponible en:

<https://www.saludcastillayleon.es/transparencia/es/transparencia/sanidad-cifras/informes-estadisticos/ordenacion-alfabetica/actividad-asistencial-atencion-primaria-hospitalaria>

Dispone de un órgano de gestión único que integra los diferentes espacios distribuidos en distintas localidades de la provincia: Hospital Universitario y Edificio de Consultas en la ciudad de Salamanca, Hospital de Los Montalvos (Carrascal de Barregas), Hospital Virgen del Castañar (Béjar), y Centro de Especialidades de Ciudad Rodrigo. De manera sostenida, el CAUSA se sitúa

entre los 25 mejores hospitales españoles en los principales marcos de evaluación, posicionamiento y reputación^[179,180]. Esta excelencia científico-técnica se ha acompañado en los últimos años de una notable mejora en sus infraestructuras. En 2004 se elaboró el Plan Funcional del centro, siendo renovado en 2013 y culminando con la finalización en 2021 de la construcción del Nuevo Hospital Universitario de Salamanca (Figura 10).



Figura 10.- Vista aérea del Nuevo Hospital de Salamanca, junto al río Tormes. Fuente: SACYL.

La investigación biomédica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, incluyendo la investigación básica, clínica, epidemiológica y en servicios de salud, se coordina desde 2011 a través del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)^[181], que también integra a la Gerencia de Atención Primaria de Salamanca, el área biosanitaria de la Universidad de Salamanca, el Instituto de Neurociencias de Castilla y León y el Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer. La misión del IBSAL es *“potenciar la investigación traslacional fomentando la sinergia entre grupos clínicos y básicos, partiendo de modelos de grupos traslacionales ya existentes, así como optimizar los recursos a través de servicios comunes y estructuras de gestión más eficientes”*^[182].

El CAUSA no se encontró entre los centros designados para la vigilancia de los casos hospitalizados confirmados de gripe en las temporadas a estudio. En el ámbito hospitalario, la vigilancia centinela en Castilla y León se centró en dos Áreas de Salud^[183]: Valladolid-Este, con el Hospital Clínico Universitario de Valladolid como referencia y una población asignada de 262.105 personas, y el área de Burgos, alrededor del Complejo Asistencial Universitario de Burgos y una población de referencia de 356.120 personas. En total, la población de referencia para la vigilancia de casos hospitalizados fue de 618.225 personas, suponiendo un 26,1% de los 2.372.640 habitantes de la región. En la Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León^[184], se notificaron en la T1718 607 casos hospitalizados confirmados de gripe, lo que supuso una tasa de 98,18 casos por cada 100.000 habitantes de la región. En la T1819, los casos hospitalarios notificados fueron 595, con una tasa de 96,6 casos por 100.000 habitantes. Como se ha descrito en el apartado 2.3.3.- Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE), no se dispone de este dato en temporadas previas, al centrarse la vigilancia en los CGHCG.

5.4.- Variables a estudio

Se estableció como caso a los pacientes con síndrome gripal (al menos, uno de los cuatro síntomas generales siguientes: fiebre o febrícula, malestar general, cefalea, mialgia; y, al menos, uno de los tres síntomas respiratorios: tos, dolor de garganta, disnea; y ausencia de otra sospecha diagnóstica), confirmado a través de la detección de ARN del virus en muestras respiratorias procesadas en tiempo real en el Laboratorio de Microbiología mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se consideró caso grave a las personas que, además de lo anterior, presentaron: neumonía, fallo multiorgánico, shock séptico o ingreso en UCI. Se definió gripe de origen nosocomial a los casos que iniciaron el síndrome gripal posterior a las 72 horas tras el ingreso o que reingresaron con síntomas gripales antes de 72 horas tras su alta.

Se recogió información sociodemográfica, clínica y epidemiológica de los pacientes estudiados. Las variables sociodemográficas fueron la temporada gripal, el sexo, la edad y el lugar de residencia de los pacientes (domicilio particular/institucionalizado). Entre las variables clínicas se encontraron los antecedentes (tabaquismo, enfermedad pulmonar, diabetes, hipertensión, dislipemia, inmunodepresión, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular), la categoría mayor diagnóstica, el tipo de ingreso (urgente/programado), el tratamiento con oseltamivir,

las principales complicaciones durante la hospitalización derivadas de la gripe (neumonía con criterio clínico, neumonía con cultivo positivo, síndrome de distrés respiratorio agudo, fallo multiorgánico, shock séptico, evento cardiovascular), el riesgo de mortalidad del episodio de hospitalización según los *All Patient Refined Diagnosis Related Groups* v.35 (APR-DRG), el nivel de severidad, los días de estancia hospitalaria, los días de estancia hospitalaria desde el diagnóstico microbiológico hasta el alta, el ingreso en UCI y la situación al alta (mejoría/exitus). Por último, además del tipo de infección (nosocomial/comunitaria), las principales variables epidemiológicas fueron el tipo de virus (A/B), la vacunación para cada una de las temporadas y el tiempo transcurrido desde la vacunación hasta el resultado positivo en PCR.

Sumado a las fuentes de información centrales en este trabajo (registro de casos, sistema de vigilancia en tiempo real y RAE-CMBD), cuyas características principales se han detallado anteriormente, se obtuvieron datos complementarios de la Historia Clínica Electrónica del Sistema de Salud de Castilla y León (Jimena 4), resultados microbiológicos del programa informático CiberLab (versión 8.1), aspectos relacionados con la gestión de pacientes del sistema *Hospital Information System* (HIS) y variables vinculadas a la inmunización del registro poblacional de vacunaciones de Castilla y León (REVA).

5.5.- Análisis estadístico

La organización, resumen y comunicación de los datos, pilares de la estadística descriptiva, fueron comunes a todas las etapas del plan de análisis, independientemente del diseño concreto de cada estudio epidemiológico. Las variables cuantitativas se expresaron como medias y desviaciones estándar o medianas y rango intercuartílico, en el caso de que su distribución no fuera normal, y las cualitativas, como frecuencias y porcentajes. Las comparaciones de las variables cualitativas se realizaron mediante la prueba de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher y las cuantitativas, mediante el test de la t de Student o la U de Mann-Whitney, según necesidad. Se utilizó el coeficiente kappa de Cohen para evaluar la concordancia entre registros y, para medir su validez, se calcularon la sensibilidad, especificidad, los valores predictivos positivo y negativo y el índice de Youden. El grado de acuerdo se interpretó según la escala de Landis y Koch^[185].

Para estimar el efecto de las intervenciones, se calcularon la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) y el Número de pacientes Necesarios para Tratar (NNT) y se construyeron modelos de

regresión logística con las principales complicaciones de la gripe como variables dependientes y los posibles factores pronósticos como variables independientes. Se consideraron variables dependientes para el ajuste de riesgo la mortalidad intrahospitalaria y la duración de la estancia, utilizando para ello una regresión logística binaria y una regresión de Poisson o binomial negativa, según necesidad. Se examinó la bondad del ajuste de cada modelo estimado para seleccionar el más adecuado y se calcularon los *odds ratio* (OR) y las razones de tasas de incidencia (IRR), así como sus intervalos de confianza al 95%.

Para comparar las diferencias de resultados entre el grupo de pacientes con gripe y el de pacientes sin gripe se calculó: 1. la razón de mortalidad ajustada por riesgo (RMAR) como el cociente entre la mortalidad observada y la esperada, obtenida a partir de las predicciones individuales del modelo de regresión logística y 2. La razón de duración de la estancia ajustada por riesgo (REAR) como el cociente entre la duración de la estancia observada y la esperada, obtenida a partir de las predicciones individuales de los modelos de regresión de Poisson o binomial negativa, según necesidad. En ambos casos, se utilizó la aproximación de Byar al test exacto de Poisson para obtener los intervalos de confianza al 95%^[186].

Todos los test realizados fueron bilaterales y se consideraron significativos p-valores < 0,05. Los análisis se realizaron con el programa IBM SPSS Statistics versión 26 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA.).

Capítulo 6. COMPENDIO DE PUBLICACIONES



Título Artículo 1	Real-time surveillance systems: Applicability for the control of influenza in acute care.
Autores	Quirós-González V , Rodríguez-Pérez P, Haro-Pérez AM, Jiménez-Rodríguez MM, Maderuelo-Fernández JA, Eiros JM.
Revista (Editorial)	Influenza and Other Respiratory Viruses (Wiley)
Fecha de publicación	Marzo, 2020.
Paginación	Volumen: 14; Número: 3; Páginas: 331-339
Factor de impacto en año de publicación	4,4
DOI	10.1111/irv.12720
PubMed ID	32124557

Título Artículo 2	Complicaciones de la gripe: información sobre eventos cardíacos a través de un sistema de vigilancia hospitalario. Publicado posteriormente en la edición en inglés de la revista, bajo el título: Influenza complications: Reporting cardiac events through a hospital surveillance system.
Autores	Quirós-González V , Maderuelo-Fernández JA, Haro-Pérez AM, González-Calle D, Barreales-Rodríguez V, Eiros JM.
Revista (Editorial)	Revista Clínica Española (Elsevier)
Fecha de publicación	Noviembre, 2022.
Paginación	Volumen: 222; Número: 9 ; Páginas: 523-528
Factor de impacto en año de publicación	2,9
DOI	10.1016/j.rce.2022.05.001 (DOI edición en inglés: 10.1016/j.rceng.2022.05.003)
PubMed ID	35843784

Título Artículo 3	Validez y utilidad del RAE-CMBD en el estudio de los pacientes hospitalizados con gripe.
Autores	Quirós-González V , Bernal JL, Haro-Pérez AM, Maderuelo-Fernández JA, Santos-Jiménez MT, García-Barrío N, Pavón-Muñoz AL, López-Sánchez E, García-Iglesias MA, Serrano P, Eiros JM.
Revista (Editorial)	Revista Española de Quimioterapia (Sociedad Española de Quimioterapia. Universidad Complutense de Madrid)
Fecha de publicación	Enero, 2023.
Paginación	Volumen: 36; Número: 2; Páginas: 160-168
Factor de impacto en año de publicación	1,9
DOI	10.37201/req/074.2022
PubMed ID	36651282

Artículo 1.- Real-time surveillance systems: Applicability for the control of influenza in acute care (Influenza and Other Respiratory Viruses, 2020).

TÍTULO (castellano): Sistemas de vigilancia en tiempo real: aplicabilidad para el control de gripe en un hospital de agudos.

RESUMEN (castellano)

Antecedentes: La elevada morbimortalidad ocasionada por los virus gripales se traduce en un gran impacto en la atención sanitaria especializada. Sumado a la vacunación anual, se desconoce la relevancia de otras medidas para prevenir y controlar esta infección. El objetivo de nuestra investigación fue determinar la importancia de un sistema de vigilancia en tiempo real para establecer precozmente las precauciones de transmisión ampliadas.

Metodología: Estudio cuasi-experimental antes-después que comparó los casos de gripe detectados en adultos hospitalizados durante la temporada 2016/2017 (264 pacientes) con los detectados tras la implantación de un sistema de vigilancia en tiempo real en la temporada 2017/2018 (519 pacientes). Las mejoras incluyeron el diagnóstico microbiológico precoz, comunicación inmediata de los resultados, actualización constante de la información de los pacientes, coordinación entre profesionales, vigilancia periódica de la adecuación de las medidas preventivas y un mayor control de los compañeros de habitación. La eficacia de la intervención se determinó a partir de la tasa de infección nosocomial en cada temporada.

Resultados: Tras la implantación del sistema de vigilancia de gripe en tiempo real, los pacientes con diagnóstico microbiológico precoz y aislamiento inmediato aumentaron significativamente (13,7% frente a 68,2%; $p < 0,001$). Además, las infecciones nosocomiales disminuyeron del 17% al 9,2% ($p = 0,001$) y la estancia hospitalaria global se redujo significativamente. Suponiendo que todo el efecto se debiera a la intervención, la reducción absoluta del riesgo fue del 7,8%, con un número necesario a tratar de 12,8.

Conclusión: Los resultados de nuestro estudio revelan el impacto de la transmisión nosocomial del virus de la gripe en un hospital terciario y ponen de manifiesto la necesidad de complementar las estrategias tradicionales con metodologías novedosas como los modernos

sistemas de vigilancia basados en el diagnóstico precoz, el seguimiento estrecho de los casos y la coordinación entre profesionales.

Palabras clave: infección cruzada; gripe; Microbiología; Medicina Preventiva; vacunación.

ABSTRACT (English)

Background: The high morbidity and mortality caused by influenza viruses translate into a great impact on specialized health care. Apart from the annual vaccination, the relevance of other measures to prevent and control this infection is unknown. The objective of our research was to determine the importance of a real-time surveillance system to establish early extended transmission precautions.

Methods: Quasi-experimental before-and-after study comparing the influenza cases detected in hospitalized adults during the 2016/2017 season (264 patients) with those detected after the implementation of a real-time surveillance system in the 2017/2018 season (519 patients). The improvements included early microbiological diagnosis, immediate communication of results, constant updating of patient information, coordination among professionals, periodic surveillance of the adequacy of preventive measures, and greater control of roommates. The effectiveness of the intervention was determined from the nosocomial infection rate in each season.

Results: After the real-time surveillance system for influenza was implemented, patients with early microbiological diagnosis and immediate isolation increased significantly (13.7% vs 68.2%; $P < .001$). In addition, nosocomial infections decreased from 17% to 9.2% ($P = .001$) and overall hospital stay was significantly reduced. Assuming that the entire effect was due to the intervention, the absolute risk reduction was 7.8% and number needed to treat was 12.8.

Conclusion: The results in our study reveal the impact of nosocomial transmission of influenza virus in a tertiary hospital and highlight the need to supplement traditional strategies with novel methodologies such as modern surveillance systems based on early diagnosis, close case monitoring, and coordination among professionals.

Keywords: cross-infection; influenza; microbiology; preventive medicine; vaccination.

Artículo 2.- Complicaciones de la gripe: información sobre eventos cardíacos a través de un sistema de vigilancia hospitalario (Revista Clínica Española, 2022).

TITLE (English): Influenza complications: Reporting cardiac events through a hospital surveillance system.

RESUMEN (castellano)

Antecedentes y objetivo: El objetivo de este estudio fue determinar las complicaciones de la gripe en todos los adultos hospitalizados con esta enfermedad y, de forma específica, analizar las características de los eventos cardiovasculares posinfección.

Metodología: Estudio observacional y descriptivo de los episodios de gripe en adultos hospitalizados durante las temporadas 2017-2018 y 2018-2019, utilizando el registro específico de un hospital terciario. Las complicaciones analizadas fueron: neumonía, fallo multiorgánico, shock séptico, síndrome de distrés respiratorio agudo y eventos cardíacos.

Resultados: Un total de 928 adultos con gripe precisaron hospitalización, de los que 303 (32,7%) presentaron una o más complicaciones. El 2,5% de los pacientes sufrieron un evento cardíaco posgripe, con mayor probabilidad de ingreso en la UCI y mayor mortalidad. La vacunación antigripal fue un factor protector del evento cardíaco (OR: 0,32; IC 95%: 0,13-0,83).

Conclusiones: La gripe presenta importantes complicaciones en los pacientes hospitalizados. La elevada mortalidad de los eventos cardíacos posinfección implica acentuar las medidas preventivas, destacando la vacunación antigripal anual.

Palabras clave: gripe; eventos cardíacos; sistemas de vigilancia; vacunación; control de la infección.

ABSTRACT (English)

Background and aims: The aim of this study was to determine the complications of influenza in all adults hospitalized with this disease and, specifically, to analyze the characteristics of post-infection cardiovascular events.

Methods: This work is observational descriptive study of adults hospitalized with influenza during the 2017-2018 and 2018-2019 seasons using the specific registry of a tertiary hospital. The complications analyzed were pneumonia, multiple organ dysfunction syndrome, septic shock, acute respiratory distress syndrome, and cardiac events.

Results: A total of 928 adults with influenza required hospitalization and 303 (32.7%) presented with one or more complications. A post-influenza cardiac event occurred in 2.5% of patients; they had a higher probability of ICU admission and higher mortality. Influenza vaccination was a protective factor for cardiac events (OR 0.32; 95%CI 0.13-0.83).

Conclusions: Influenza can lead to important complications in hospitalized patients. The high mortality rate associated with post-infection cardiac events means that preventive measures, including annual influenza vaccination, need to be emphasized.

Keywords: influenza; cardiac events; surveillance systems; vaccination; infection control.

Artículo 3.- Validez y utilidad del RAE-CMBD en el estudio de los pacientes hospitalizados con gripe (Revista Española de Quimioterapia, 2023).

TITLE (English): Validity and usefulness of the RAE-CMBD studying patients hospitalised with influenza.

RESUMEN (castellano)

Objetivos: Conocer el impacto hospitalario de la gripe requiere enriquecer los registros de vigilancia epidemiológicos con otras fuentes de información. El objetivo de este estudio fue determinar la validez del Registro de Actividad de Atención Especializada – Conjunto Mínimo Básico de Datos (RAE-CMBD) en el análisis de los resultados asistenciales de los pacientes hospitalizados con esta infección.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de los adultos ingresados con gripe en un hospital terciario durante las temporadas 2017/2018 y 2018/2019. Se calculó la concordancia del RAE-CMBD con el registro de vigilancia epidemiológica de gripe (estándar de referencia), así como los principales parámetros de validez interna y externa. Se utilizaron modelos de regresión logística para el ajuste por riesgo de la mortalidad intrahospitalaria y duración de la estancia.

Resultados: Se lograron 907 (97,74%) emparejamientos únicos, con una concordancia interobservadores elevada ($k=0,828$). El RAE-CMBD mostró una sensibilidad del 79,87%, especificidad del 99,72%, valor predictivo positivo del 86,71% y negativo del 99,54%. La razón de mortalidad ajustada por riesgo de los pacientes con gripe fue menor que la de los pacientes sin gripe: 0,667 (0,53–0,82) vs. 1,008 (0,98–1,04) y la razón de duración de la estancia ajustada por riesgo, mayor: 1,15 (1,12–1,18) vs. 1,00 (0,996–1,001).

Conclusiones: El RAE-CMBD es una fuente de información válida para el estudio del impacto de la gripe en la atención hospitalaria. La menor mortalidad ajustada por riesgo de los pacientes ingresados con gripe respecto de los demás ingresados, parece apuntar a la efectividad de las principales medidas clínicas y organizativas adoptadas.

Palabras clave: gripe; RAE-CMBD; sistemas de vigilancia; vacunación; control de la infección.

ABSTRACT (English)

Objective: Understanding the hospital impact of influenza requires enriching epidemiological surveillance registries with other sources of information. The aim of this study was to determine the validity of the Hospital Care Activity Record - Minimum Basic Data Set (RAE-CMBD) in the analysis of the outcomes of patients hospitalised with this infection.

Methods: Observational and retrospective study of adults admitted with influenza in a tertiary hospital during the 2017/2018 and 2018/2019 seasons. We calculated the concordance of the RAE-CMBD with the influenza epidemiological surveillance registry (gold standard), as well as the main parameters of internal and external validity. Logistic regression models were used for risk adjustment of in-hospital mortality and length of stay.

Results: A total of 907 (97.74%) unique matches were achieved, with high inter-observer agreement ($k=0.828$). The RAE-CMBD showed a 79.87% sensitivity, 99.72% specificity, 86.71% positive predictive value and 99.54% negative predictive value. The risk-adjusted mortality ratio of patients with influenza was lower than that of patients without influenza: 0.667 (0.53-0.82) vs. 1.008 (0.98-1.04) and the risk-adjusted length of stay ratio was higher: 1.15 (1.12-1.18) vs. 1.00 (0.996-1.001).

Conclusions: The RAE-CMBD is a valid source of information for the study of the impact of influenza on hospital care. The lower risk-adjusted mortality of patients admitted with influenza compared to other inpatients seems to point to the effectiveness of the main clinical and organisational measures adopted.

Keywords: influenza; RAE-CMBD; infection control; surveillance systems; vaccination.

Capítulo 7. DISCUSIÓN INTEGRADORA



El trabajo recogido en esta memoria tuvo como objetivo principal determinar el impacto de la mejora de un sistema vigilancia epidemiológica en los resultados clínicos y organizativos de los pacientes hospitalizados con gripe. De manera adicional, se planteó la profundización en las características del propio sistema, su potencial enriquecimiento con fuentes de información secundarias y, a partir de todo lo anterior, ampliar el conocimiento de la enfermedad y sus complicaciones. Los resultados muestran una importante reducción del 7,8% en la transmisión nosocomial del virus tras la intervención realizada, disminuyendo 2 días la duración de la hospitalización de todos los pacientes. Además, la vigilancia activa de los casos indicó que más del 32% de los pacientes hospitalizados con gripe presentaron, al menos, una complicación y situó en un 2,5% el porcentaje de pacientes con un evento cardíaco tras la gripe. Finalmente, se obtuvo un emparejamiento casi perfecto (97,74%) entre las fuentes de información analizadas y valores elevados para el RAE-CMBD en los principales parámetros de validez interna y externa. Los resultados observados permiten concluir que los pacientes hospitalizados con gripe presentaron una razón de mortalidad ajustada por riesgo menor que la de los pacientes sin gripe: 0,667 (0,53-0,82) vs. 1,008 (0,98-1,04) y una razón de duración de la estancia ajustada por riesgo mayor: 1,15 (1,12-1,18) vs. 1,00 (0,996-1,001).

A continuación, se interpretan y contextualizan estos resultados de manera integrada.

Un sistema de vigilancia de gripe efectivo y eficiente.

Los principales modelos de gestión del cambio, aplicables en el sector salud y en otros muchos entornos, establecen una serie de etapas a transitar para maximizar el compromiso con una nueva iniciativa, como puede ser el diseño e implementación de un nuevo sistema de vigilancia de gripe hospitalario, y minimizar la resistencia al cambio organizacional^[187,188]. De manera resumida, el camino comienza entendiendo la necesidad de cambiar, continúa reclutando un equipo de actores relevantes para trabajar en una solución y escalarla, avanza a través de la comunicación a todos los profesionales y finaliza fortaleciendo los aspectos que funcionan y explorando nuevas soluciones para los que no. Este marco teórico, habitualmente obviado o minusvalorado en las publicaciones de carácter científico (más centradas en el “¿qué se ha conseguido?” que en el “¿cómo se ha logrado?”), resultó clave en la consecución de los objetivos establecidos al inicio de este proyecto. Destacamos especialmente el sentido de urgencia compartido, con un gran número de profesionales coincidiendo en la necesidad de

mejorar la vigilancia de la gripe en el hospital, la creación de un equipo multidisciplinar con clínicos y gestores y los esfuerzos constantes de comunicación entre niveles, Servicios y Unidades.

También merece la pena remarcar que nuestra investigación, absolutamente alineada y fundamentada en las líneas de actuación recomendadas por los CDC para la prevención y control de la gripe en los centros sanitarios^[92], establece sinergias y diluye los límites entre cada una de estas estrategias por separado. Mejorar la monitorización de la actividad gripal (8ª recomendación de los CDC), implicó formar al personal sanitario en el nuevo proceso (recomendación 11), minimizó las exposiciones potenciales (recomendación 2), aumentó la adherencia a las precauciones estándar y ampliadas (recomendaciones 4 y 5) y protegió a los profesionales con mayor riesgo de desarrollar complicaciones de la gripe (recomendación 13). Es probable que esta mejora en la estructura, formación y procesos hospitalarios destinados al control de la gripe, se acompañe de una mayor sensibilización respecto a la enfermedad y, como sugieren otros trabajos^[189–193], impacte positivamente en el futuro en la vacunación de los profesionales. No obstante, este beneficio indirecto deberá abordarse como un objetivo específico en próximas investigaciones.

Centrándonos en los indicadores que permiten valorar la efectividad de la iniciativa, los primeros datos relevantes son aquellos vinculados a la capacidad del sistema de detectar y registrar casos nuevos, así como la calidad de los propios registros. En nuestro trabajo arrojamos conclusiones desde cuatro puntos de vista complementarios. En primer lugar, es la primera experiencia publicada en España que se adelanta a las recomendaciones de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, monitorizando en la T1617 a todos los pacientes hospitalizados con gripe, independientemente de su gravedad^[194]. En la T1718 se sumaron a esta dinámica los hospitales de la Red, aunque notificando los casos de manera agregada y centrándose en el grupo de edad y el tipo de virus. La segunda evidencia es la generada propiamente por nuestro estudio cuasiexperimental: tras la implementación de las mejoras en el sistema, se incrementó en un 96,6% el número de notificaciones, pasando de 264 en T1617 a 519 en T1718^[176], sin que esta diferencia pueda justificarse por cuestiones epidemiológicas. Disponemos también de la comparación con el RAE-CMBD, donde el 100% de los episodios de hospitalización con código CIE-10 J09, J10 o J11 como diagnóstico principal o secundario, estaban recogidos en el sistema de vigilancia de gripe^[178]. Por último, la calidad del registro

queda demostrada también al comparar nuestros resultados en un centro con 31.532 ingresos durante 2017, con hospitales de la región con similar presión asistencial, como el Complejo Asistencial Universitario de Burgos o el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (29.713 y 24.388 ingresos anuales, respectivamente)^[195]. En la T1718 estos dos hospitales de la región sumaron conjuntamente 607 notificaciones^[196], lo que implica que, acumulando un 41,7% más de ingresos que el CAUSA, notificaron tan solo un 14,5% más de casos de gripe. La situación se repitió, aunque algo más atenuada, en la segunda temporada analizada (T1819), donde notificaron entre los dos hospitales 595 casos, un 30,6% más que las 413 notificaciones del CAUSA. Podemos afirmar, por tanto, que se generó en el CAUSA una capacidad de detección y notificación de casos de gripe hospitalizados superior, incluso, a la de los centros designados como referencia en la Comunidad Autónoma para la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad.

Pero de poco hubiera servido lo anterior si este proceso mejorado no hubiera impactado en los resultados finales de los pacientes y la organización. Para ello, fue necesario confirmar en un entorno real la teoría previa a nuestro estudio, fundamentada en complejos modelos matemáticos^[168], que indicaba que la implementación de una estrategia combinada y multidisciplinar obtendría mejores resultados que la suma de iniciativas independientes frente a la gripe^[163,167,189,197,198]. Todas las medidas parciales incluidas en nuestro sistema de vigilancia y exitosas de manera aislada, como el incremento en el porcentaje de pacientes con diagnóstico y aislamiento temprano desde Urgencias^[198,199] o la calidad del registro demostrada posteriormente con el emparejamiento casi perfecto con el RAE-CMBD, contribuyeron al gran resultado final, la disminución a la mitad en la transmisión nosocomial del virus y la reducción en la duración de la hospitalización de los casos de gripe en 2 días de media. Esta menor estancia resulta especialmente significativa si consideramos que, como también expuso nuestro trabajo, los pacientes con gripe presentan una duración de estancia ajustada a riesgo mayor que el resto de hospitalizados y que el CAUSA mantuvo durante los años a estudio una estancia media de 6,85 días, superior a los 6,50 días del conjunto de la Comunidad Autónoma^[195]. Es, por tanto, una estrategia eficiente, en un ámbito en el que urgen medidas eficientes.

El hecho de que la cobertura vacunal de los profesionales sanitarios disminuyera ligeramente entre temporadas, sumado a la similitud en la vacunación de los pacientes antes y después de

la intervención y a la ausencia de diferencias en función del tipo de virus, permitieron atribuir gran parte de la reducción obtenida en la transmisión nosocomial a las medidas de prevención y control enmarcadas en nuestro sistema de vigilancia. Partiendo de este resultado, existen dos razones principales por las que consideramos que estas acciones deberían extenderse a otros hospitales de agudos con similar presión asistencial^[200,201]. En primer lugar, supera la visión de los sistemas de vigilancia hospitalarios como un instrumento para dar respuesta a los requisitos de información de las autoridades sanitarias para, sin perder lo anterior, otorgarles valor interno como herramienta efectiva de colaboración entre profesionales y garante de la seguridad de los pacientes. Además, en un entorno altísimamente tecnificado como el hospitalario, donde se incorporan prácticas con un alto coste y, en algunos casos, dudoso valor^[202,203], debemos reforzar y multiplicar las iniciativas cuya efectividad y retorno de la inversión estén garantizados.

Vigilar también es profundizar en el conocimiento de la enfermedad.

A las dos razones anteriores, que ya de por sí justificarían la implementación del sistema de vigilancia de gripe que planteamos, debemos sumar su potencial para el uso secundario en investigación clínica y epidemiológica. De acuerdo con el Modelo de Aceptación de Tecnología^[112], propuesto por Fred Davis en 1989 y mencionado en la Introducción de esta memoria, los usuarios adoptarán una tecnología si perciben que es útil para su desempeño laboral o personal. La posibilidad de investigar a partir de la información recogida en el sistema, inicialmente con fines epidemiológicos, aumentó, sin duda, la adherencia a esta iniciativa. Pero es que, a su vez, un sistema de vigilancia robusto y efectivo que se nutre de datos para la investigación se beneficia al mejorar su precisión y utilidad. La retroalimentación constante de datos contribuye a la mejora continua del sistema, permitiendo ajustes y actualizaciones que lo hacen más eficiente con el tiempo.

Esta mayor ambición del sistema, cumpliendo la máxima del epígrafe (*“Vigilar también es profundizar en el conocimiento de la enfermedad”*), debe partir de los propios hospitales, ya que los organismos continentales, nacionales y/o regionales, de acuerdo a los objetivos fundacionales de la vigilancia epidemiológica (detección temprana de brotes, estudio de la propagación de las enfermedades, estimación de la carga de enfermedad, etc.), requerirán siempre un número de variables menor, centradas en la esfera persona-lugar-tiempo y

persiguiendo minimizar la información solicitada para garantizar la sostenibilidad del sistema y la equidad entre las entidades notificadoras.

Centrándonos en el valor añadido de la vertiente investigadora de nuestro sistema de vigilancia, comenzamos por la cuantificación y caracterización de los casos de gripe adquirida en el propio centro sanitario. La proporción de gripe nosocomial obtenida en nuestro estudio (11,9%) es consistente con las cifras publicadas en hospitales internacionales de similares características, situándose en un rango entre el 4,3% y el 17%^[85-87]. También de acuerdo con la bibliografía previa, al comparar los casos nosocomiales con los comunitarios encontramos una mayor probabilidad de ingreso en UCI y mayor mortalidad, que situamos en un 7,8%. No obstante, destacamos algunas contribuciones de nuestro trabajo relacionadas con la transmisión nosocomial del virus que, o no se habían descrito en investigaciones previas o los resultados hasta ahora no habían sido concluyentes.

La primera de ellas es la corrección que sufrieron los datos anteriores al aplicar los ajustes de riesgo, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en la RMAR entre aquellos pacientes que ingresaron con gripe adquirida en la comunidad y los casos de transmisión nosocomial. En cambio, sí se observó una REAR significativamente mayor en los pacientes hospitalizados con gripe nosocomial, respecto a los comunitarios. Por tanto, podemos afirmar que la mayor mortalidad bruta de los casos nosocomiales se debe a las características basales de los pacientes y no a la mayor gravedad implícita en este tipo de transmisión, pero que, a su vez, a igualdad de condiciones estos pacientes sí presentan estancias tras el diagnóstico microbiológico más prolongadas. En segundo lugar, nuestra investigación contradice a otras publicaciones^[85] al destacar la importancia de la vacunación en la prevención específica de este tipo de transmisión, partiendo de la gran diferencia encontrada en el porcentaje de vacunados entre los casos comunitarios (53%) y los nosocomiales (34,4%), y apoyando el potencial de esta estrategia reduciendo los casos graves de enfermedad^[204]. También profundizamos en la transmisión nosocomial comparada según el tipo de virus gripal. Mientras que otros autores, analizando exclusivamente pacientes con gripe A^[205], no encontraron diferencias en mortalidad entre casos nosocomiales y comunitarios, nuestro estudio con mayor tamaño muestral permitió concluir que precisamente la mortalidad se vio incrementada en los casos con detección virológica positiva para el virus B^[206]. Además, el periodo tras la vacunación hasta el resultado positivo en PCR, mayor en el caso de la gripe A, sugirió una

mayor protección frente a este tipo de virus. La conocida divergencia en múltiples temporadas entre la cepa vacunal y el linaje de la cepa B circulante^[207], pudo ocasionar una contención inicial del virus A que no se produjo para el virus B.

Otro importante ámbito de investigación en el que consideramos que nuestros hallazgos han resultado relevantes es la determinación de la frecuencia de complicaciones que presentaron los adultos hospitalizados con gripe y, muy especialmente, el análisis de los eventos cardiacos tras gripe. Como se ha compartido en la Introducción a este trabajo, en población general la gripe cursa mayoritariamente de forma leve^[38], con diferencias interanuales en función de las cepas circulantes y la composición de las vacunas^[208]. No obstante, existe evidencia sobre las importantes complicaciones que puede producir esta infección, tanto a nivel pulmonar (neumonía, reagudización de enfermedades pulmonares crónicas), como en otras localizaciones, destacando la afectación cardiaca, muscular y neurológica^[209]. El 32,7% de los adultos analizados en nuestro estudio se consideraron casos graves por presentar, al menos, una complicación, con una mortalidad del 26,74%. Respecto a la neumonía, clásicamente descrita como la complicación más frecuente en los pacientes hospitalizados con gripe, investigaciones previas señalaron que está presente en el 40% de los pacientes hospitalizados y que, de entre los que precisan ingreso en UCI, el 49% desarrollan neumonía viral y el 20% neumonía bacteriana secundaria^[210]. En nuestro trabajo, la neumonía se observó en el 27% de los hospitalizados, lo que se sitúa en el punto medio entre los análisis de cohortes comunitarias y los estudios centrados en casos graves, en los que se reporta una frecuencia de ingreso en UCI de alrededor del 21% y una letalidad mayor del 17%^[211].

La vigilancia epidemiológica activa de los pacientes hospitalizados con gripe permitió también estudiar su papel como factor de riesgo de eventos cardiovasculares^[212,213]. Nuestros resultados tras el seguimiento hasta el alta coinciden con otros estudios situando el periodo de riesgo en la semana posterior a la infección^[39]. La gravedad de estos eventos resulta evidente, con una mortalidad alrededor del 40% y una prevalencia cercana a complicaciones clásicamente estudiadas, como el shock séptico o el SDRA. Similares cifras en otros centros han acelerado la adopción de medidas clínicas y organizativas, como la implementación de programas de cribado de gripe^[214], identificando una incidencia de infección de un 8% en 227 ingresados en UCI cardiaca.

Finalizamos la descripción del potencial del sistema de vigilancia de gripe para el uso secundario en investigación, con la recomendación de mayor evidencia en la prevención y control de la enfermedad, la vacunación anual de pacientes y profesionales^[5,92,215]. A pesar de su importancia, revisando los objetivos principales y secundarios de este trabajo, no consta la vacunación como un elemento específico de análisis. Lejos de deberse a un olvido o error, hemos considerado tal la relevancia de la vacunación que debía constituir un factor transversal en todas y cada una de las investigaciones parciales. De hecho, no nos limitamos a incluir la vacunación como variable cualitativa dicotómica, sino que introducimos el tiempo transcurrido desde la vacunación hasta el diagnóstico microbiológico, a fin de valorar la diferente duración de la protección para cada tipo de virus. Y desde esta perspectiva, nuestro estudio aporta dos conclusiones de interés en el ámbito clínico y gestor. En el grupo de pacientes con gripe, se observó una estancia ajustada a riesgo menor en las personas vacunadas, por lo que, más allá de su conocido impacto en el desarrollo de la enfermedad y sus complicaciones, nos encontramos de nuevo ante una medida de máxima eficiencia. También destacamos nuestra contribución, con datos de la vida real, reforzando el papel protector de la vacunación antigripal específicamente sobre los eventos cardíacos tras gripe. Los datos de nuestro estudio, que, a diferencia de experiencias similares, sí logran mostrar una asociación estadísticamente significativa^[216], se alinean con investigaciones internacionales^[217] corroborando que nos encontramos ante una estrategia preventiva efectiva.

Sumando esfuerzos y multiplicando información.

Repasando el hilo conductor de esta Discusión, se han expuesto las razones principales para recomendar la implementación de un sistema de vigilancia de gripe colaborativo y permanentemente actualizado: efectividad, eficiencia y posibilidad de uso secundario de la información. Existe un cuarto argumento, quizás menos académico, pero tan relevante como los anteriores, y es que no existe alternativa.

Uno de los hallazgos compartidos en la publicación *“Validez y utilidad del RAE-CMBD en el estudio de los pacientes hospitalizados con gripe”*^[178], es que, si bien esta fuente de información coincidía con el registro de vigilancia epidemiológica de gripe en el resultado de importantes variables como la edad media de los pacientes, el sexo, la estancia media, el peso medio de los APR-DRGs o la tasa bruta de mortalidad, se encontraron diferencias

estadísticamente significativas en la proporción de casos con transmisión nosocomial del virus (12,4% en el sistema de vigilancia y 4,7% en el RAE-CMBD). Esta marcada diferencia en un parámetro clave en seguridad del paciente y con implicación directa en la adopción de medidas inmediatas orientadas al control de la infección^[89,172], junto con el carácter retrospectivo de esta base de datos con información clínica y administrativa, impide plantear un reemplazo de los sistemas y registros de vigilancia epidemiológica. Entre las causas de este infra-registro de casos nosocomiales, podría encontrarse la mayor dificultad del RAE-CMBD para establecer temporalidad (respecto a registros específicos de vigilancia en los que las fechas de diagnóstico y/o inicio de síntomas son fundamentales y se revisan de manera detenida), así como la posibilidad de que algunos casos nosocomiales no se hayan registrado al haber sido “eclipsados” por el diagnóstico principal al ingreso del paciente, considerado generalmente de mayor relevancia que la gripe.

No obstante, que el RAE-CMBD no pueda sustituir al sistema de vigilancia epidemiológica de gripe, no significa que la suma de esta información carezca de relevancia. El primer paso necesario, analizar su concordancia y validez, mostró una identificación de la práctica totalidad de los episodios incluidos en el registro de vigilancia. El emparejamiento alcanzado en nuestro estudio (97,74%), fue muy superior al publicado en experiencias mencionadas al inicio de este trabajo y consideradas casos de éxito internacionales, como la vinculación de las bases de datos de cirugía cardíaca congénita de la Sociedad Americana de Cirujanos Torácicos y la *Vermont Oxford Network*, obteniendo un 81,9% de emparejamientos^[149]. En el panorama nacional, los resultados también superaron a los mostrados en la validación del propio RAE-CMBD en la investigación de resultados del síndrome coronario agudo, donde se logró un 60,85% de emparejamientos únicos con el registro DIOCLES^[155]. El RAE-CMBD aplicado al estudio de la gripe mostró valores inferiores de S y VPP, y superiores de E y VPN, respecto a su utilización en el ámbito cardiovascular. Los resultados obtenidos en la validación del RAE-CMBD como registro de identificación de episodios de gripe muestran un mejor rendimiento que las investigaciones sobre la validación de esta y otras bases de datos similares en cáncer^[156–158], donde reportaron emparejamientos con los registros específicos de alrededor del 80% y valores de VPP de entre el 50% y 70%. En cuanto a la S del RAE-CMBD, cercana al 70%, osciló entre el 42% de la leucemia y el 96% del cáncer de vejiga. La elevada validez interna y externa de nuestra validación con el sistema de vigilancia de gripe, se encuentra en estándares similares a los demostrados para el estudio del ictus (S = 96,1%, E = 87,5% y VPP =

82,5%)^[159]. En nuestra experiencia con los datos del CAUSA, consideramos que la realización de pruebas de detección genómica para virus gripales a los pacientes con clínica compatible y criterios de hospitalización, a diferencia del criterio clínico en registros de otras patologías, contribuyó a la alta calidad de la información en las diferentes fuentes, mejorando su emparejamiento. Todo ello apunta a considerar el RAE-CMBD una fuente de información precisa para la valoración del impacto de la gripe estacional y, de manera extendida, para la investigación epidemiológica de la patología respiratoria^[160].

Las propiedades del RAE-CMBD demostradas en nuestra investigación, si bien no permiten sustituir al sistema de vigilancia de gripe, sí aportan información complementaria muy relevante sobre los resultados asistenciales de los adultos hospitalizados con esta infección. Supone la continuación temporal del estudio que analizó los ingresos en el periodo 2009-2015 en España^[161]. Además, actualiza el sistema de clasificación y codificación de enfermedades: CIE-9 en la investigación de San-Román-Montero et al. y CIE-10^[218] en nuestro estudio. El mencionado estudio, centrado en la determinación de las características que se asociaron con mayor mortalidad intrahospitalaria en la cohorte de ingresados con gripe (código diagnóstico utilizado, sexo masculino y determinados grupos de edad y condiciones clínicas de riesgo), obtuvo como principales conclusiones la necesidad de promover la vacunación antigripal anual, que, como ya hemos comentado, en nuestro modelo de duración de estancia ajustada a riesgo disminuye la duración de la hospitalización, y la importancia de los sistemas de vigilancia epidemiológica, que hemos utilizado como *gold-standard* para la validación de la base de datos administrativa. Consideramos que dos de los principales resultados obtenidos a partir del enriquecimiento del sistema de vigilancia con la información del RAE-CMBD, la menor mortalidad y mayor duración de estancia ajustadas a riesgo de los pacientes hospitalizados con gripe respecto al resto de ingresados, fueron, de nuevo, consecuencia de la implementación de un exhaustivo sistema de vigilancia epidemiológica^[176]. Mientras que la coordinación de múltiples profesionales de diferentes servicios, con identificación inmediata y seguimiento estrecho de los casos y contactos se tradujo en mejores resultados en salud de los pacientes, el cumplimiento de estas medidas, que incluyen el aislamiento del paciente durante 7 días desde el inicio de los síntomas, siempre y cuando permanezca 24 horas sin fiebre o síntomas respiratorios^[92] y, en algunos casos, la necesidad de disponer de una prueba de detección microbiológica negativa para su alta a otros centros sociosanitarios, pudieron dilatar la estancia.

Nos encontramos, por tanto, ante un sistema de vigilancia en continua evaluación y mejora, flexible, abierto a incorporar datos provenientes de otras fuentes de información relevantes y con experiencia suficiente para identificar elementos y aprendizajes básicos en la vigilancia epidemiológica de los hospitales, independientemente del microorganismo monitorizado. Así, el sistema de vigilancia de gripe del CAUSA incorporó capacidades organizacionales transversales, desarrolladas a lo largo de esta memoria y sus publicaciones asociadas, como la definición clara de los objetivos de la vigilancia, el desarrollo de protocolos y procedimientos relativos a la recopilación, registro y notificación de casos, la capacitación de los profesionales, la estrecha colaboración con los laboratorios clínicos, la identificación de los indicadores clave para el seguimiento, la implementación de procesos de evaluación de la calidad de los datos o el establecimiento de canales de comunicación efectivos.

La pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2, con un impacto asistencial sin precedentes, también afectó de forma muy significativa a la vigilancia epidemiológica de otras enfermedades transmisibles^[27,28], ocasionando, por ejemplo, un importante retraso en la notificación de nuevos casos de VIH^[219] y de otras enfermedades de transmisión sexual, como la infección por Clamidia o el virus de la Hepatitis C^[220]. Entre las causas de este deterioro en la vigilancia del resto de patologías destaca el desplazamiento de recursos hacia la respuesta a la COVID-19, que en el caso de la gripe se tradujo en la relocalización de muchos médicos centinela y la creación de nuevos dispositivos asistenciales no contemplados en el esquema original del ScVGE^[28]. En este contexto absolutamente desfavorable, y aunque la explicación excede los objetivos del trabajo y requeriría una importante ampliación de la presente memoria, disponer de un sistema de vigilancia previamente engrasado frente a otro virus respiratorio, otorgó al CAUSA cierta ventaja competitiva y le permitió dar respuesta temprana a las necesidades de las diferentes administraciones sanitarias. También la adaptabilidad del sistema, con las modificaciones y mejoras interanuales explicadas en detalle en la producción científica de este proyecto de investigación, generó un ecosistema favorable para la incorporación progresiva de las recomendaciones iniciales del ECDC y la OMS, orientadas a la vigilancia integrada de virus respiratorios^[135], que en España ha tomado la forma del Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SiVIRA)^[136] y en Castilla y León de Programa de Vigilancia Integrada de las Infecciones Respiratorias Agudas (VIGIRA)^[139]. Además, el entrenamiento previo con el sistema de vigilancia de gripe permitió ampliar de manera sostenible la cohorte y las variables recogidas para la vigilancia de IRAG en el hospital^[91],

incluyendo también a los pacientes con IRAG de origen nosocomial. Por último, se mantuvo la vertiente investigadora del sistema de vigilancia, alcanzando durante la pandemia un hito importante, como es la participación en ISARIC, la reconocida federación mundial de redes de investigación clínica que persigue una respuesta investigadora competente, coordinada y ágil a las enfermedades infecciosas que cursan en forma de brotes, como la COVID-19^[221].

Principales limitaciones.

Tras describir el valor diferencial, las fortalezas e innovaciones que subyacen en este trabajo, la visión global debe completarse remarcando las principales limitaciones detectadas. Cada uno de los artículos científicos recopilados en el capítulo anterior (6.- Compendio de publicaciones), ya incidía en debilidades asociadas a ese diseño de estudio epidemiológico o metodología de análisis concreta, por lo que este epígrafe se centra en los elementos comunes a todo el proyecto.

En primer lugar, la mejora progresiva en los sistemas de vigilancia de gripe se ha probado en un único hospital, el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Utilizar un centro como “laboratorio de experimentación”, con un ecosistema propicio para la adopción de esta iniciativa y la implicación de los líderes clínicos y de gestión de la organización, facilitó notablemente el desarrollo del proyecto y contribuyó positivamente a su validez interna, pero comprometió, a su vez, la validez externa de los resultados y aprendizajes. De igual manera, el foco de la investigación se centró únicamente en la Atención Hospitalaria, nivel fundamental en la asistencia de pacientes graves, pero con menor protagonismo en el manejo de pacientes con cuadros leves, como los ocasionados en muchos casos por la infección por virus gripales. A modo de ejemplo, en Castilla y León en el año 2021 se produjeron más de 27 millones de visitas en Atención Primaria por cualquier motivo de consulta, frente a las 222.000 hospitalizaciones^[222]. Esta visión centrada en el hospital, lógica al tratarse del estudio comparado de sistemas de vigilancia hospitalarios, no cubre en algunos casos la dimensión total del proceso asistencial, pudiendo infraestimar variables relevantes. Por ejemplo, un paciente ingresado para una intervención quirúrgica programada que, pocas horas tras el alta acude a su centro de salud con sintomatología compatible con gripe, no se contabilizaría como infección nosocomial.

También es importante destacar la complejidad a la hora de determinar el impacto concreto de una medida de prevención y control de la infección, como es la mejora de un sistema de vigilancia hospitalario, en el análisis temporal de una patología tan cambiante. Nos encontramos ante un virus que circula cada año con diferente intensidad, con distintos tipos y subtipos, transmisibilidad, patogenicidad e inmunogenicidad variables, efectividades vacunales que oscilan notablemente entre temporadas^[4,5] e iniciativas en los centros sanitarios persiguiendo el mismo fin que pueden interaccionar^[92]. Pese a que el estudio de tres temporadas consecutivas con una circulación del virus similar^[26] ha permitido minimizar el efecto de esta variabilidad, hubiera sido deseable prolongar la monitorización durante un periodo aún mayor, lo que resultó imposible con la llegada de la pandemia COVID-19 y la consecuente modificación en los sistemas de vigilancia de virus respiratorios^[28].

Por último, este trabajo describe con detalle los resultados de la estrategia implementada sobre las principales variables clínicas, de gestión y de calidad y seguridad del paciente, como las complicaciones derivadas de la gripe, las comorbilidades asociadas, su transmisión en el entorno sanitario, la estancia media de los pacientes o la mortalidad. No obstante, persisten interrogantes a responder desde la cuádruple meta^[223] que debe perseguir todo sistema de salud y organización sanitaria: mejorar la salud y la experiencia del paciente y su entorno, incrementar el nivel de salud de la población, garantizar la eficiencia y potenciar la satisfacción de los profesionales. ¿Es sostenible la vigilancia activa en los hospitales de los pacientes ingresados con gripe, sumado al resto de enfermedades potencialmente transmisibles?, ¿cuál es el impacto económico de la mejora obtenida en resultados?, ¿mejora también la experiencia de los pacientes y profesionales? La respuesta a estas y otras preguntas deberá abordarse en próximas investigaciones.

Líneas de trabajo futuras.

La presente memoria, lejos de constituir el punto final de la investigación centrada en los sistemas de vigilancia de gripe en los hospitales, supone un importante hito intermedio de un camino sin interrupción que seguiremos recorriendo en los próximos años. Las líneas de trabajo presentes y futuras, cuya raíz necesaria describe este documento, incluyen: 1) Profundización en los hallazgos y ampliación del foco; 2) Sostenibilidad del sistema a partir de su automatización; y 3) Capacidad predictiva para la toma de decisiones.

La profundización en los hallazgos y ampliación del foco parten de la evaluación económica de los resultados clínicos y de gestión obtenidos. Un estudio retrospectivo realizado en 3 hospitales holandeses^[78] situó en 6.128€ (IC 95%: 4.934-7.737€) el coste medio por cada paciente ingresado con gripe. De manera global, en Reino Unido se cuantificó en alrededor de 100 millones de libras anuales el coste hospitalario de los pacientes hospitalizados con gripe para su Servicio Nacional de Salud^[79], analizando un periodo similar al de nuestro estudio. Aunque resulta obvio que la disminución en la transmisión nosocomial de los virus gripales se acompaña de una menor estancia hospitalaria y, por tanto, una marcada reducción en los costes asociados, se precisan investigaciones específicas que lo cuantifiquen. Consideramos que la experiencia de nuestro grupo de investigación en el análisis económico en el entorno hospitalario^[224] nos permitirá determinar en los hospitales de agudos las diferencias en costes asociados a los casos de gripe de transmisión nosocomial respecto a los casos comunitarios. Para ello, utilizando el RAE-CMBD y el sistema de contabilidad analítica del hospital, se calculará el coste de estancia ajustado por riesgo (RCAR), como el cociente entre el coste observado y el estimado, obtenido a partir de la predicción individual resultante del modelo de ajuste, replicando la metodología utilizada en este trabajo para la determinación de la razón de mortalidad ajustada a riesgo (RMAR) y la razón de la duración de estancia ajustada a riesgo (REAR).

Con el firme compromiso de optimizar la atención sanitaria centrada en los pacientes y basada en el valor, otro de los aspectos a incorporar en el futuro inmediato a nuestra investigación en gripe son las mediciones de resultados en salud reportadas por los pacientes (PROMs - *Patient-reported Outcome Measures*)^[225] y sus resultados en experiencia (PREMs - *Patient-reported Experience Measures*)^[226]. Herramientas como el cuestionario EQ5D, un PROM que contempla 5 dimensiones de la calidad de vida relacionada con la salud^[227] (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión), se están integrando progresivamente en la rutina clínica e investigadora de ámbitos como la atención al paciente oncológico^[228,229] o neurológico^[230], pero todavía son escasas en las infecciones respiratorias agudas y sus complicaciones asociadas. Del mismo modo, el consorcio internacional ICHOM (*International Consortium for Health Outcomes Measurement*) ha creado un conjunto de estándares específicos para conocer los resultados en salud de los pacientes con diferentes patologías^[231], sin contemplar, hasta el momento, la gripe. La contribución a la generación de este nuevo estándar, que se encuentra en la hoja de ruta de nuestra investigación, partiría de

la adaptación de indicadores y aprendizajes obtenidos del set de COVID-19, completado en noviembre de 2020 y con el que compartiría las principales dimensiones (Figura 11).



Figura 11.- Dimensiones de resultados contempladas por el consorcio ICHOM en la medida de los resultados centrados en el paciente para COVID-19.

De hecho, entre los PROMs propuestos para la infección por el SARS-CoV-2, se encuentra el cuestionario FLU-PRO, que consta de 32 ítems y es específico de resultados en salud reportados por los pacientes con gripe, pero cuyo uso hasta el momento se ha limitado a condiciones experimentales y con una muestra total inferior a 4.000 personas^[232,233], por lo que se beneficiaría de su incorporación en la práctica clínica de un hospital terciario. Además, investigaciones previas han descrito que los pacientes aislados más del 50% de su hospitalización por su condición de portadores o infectados por un microorganismo epidemiológicamente relevante, reportan una peor experiencia, especialmente ligada a la pérdida de autonomía y a la respuesta tardía de los profesionales ante necesidades urgentes^[234,235]. El sistema de vigilancia activa descrito podrá enriquecerse también con la medición de PREMs, generando evidencia de la experiencia concreta de los pacientes hospitalizados con gripe, sobre los que, a pesar de la elevada incidencia de la enfermedad, no han puesto el foco trabajos previos.

El segundo aspecto a incluir en el horizonte de la investigación tiene que ver con un elemento facilitador de la eficiencia, la satisfacción de los profesionales y el enfoque global de la enfermedad: la carga automática de datos en los sistemas de vigilancia y la incorporación de información de otros niveles asistenciales.

La Historia Clínica Electrónica (HCE) constituye en la actualidad el principal repositorio de datos de salud empleados en la asistencia^[236], destacando los antecedentes clínicos, diagnósticos, procedimientos, planes de cuidados y tratamientos, de gran interés para su uso secundario con fines investigadores y/o de Salud Pública^[237]. Una vez solventadas las barreras éticas y legales que pudieran acompañar a este uso secundario de datos clínicos, lo que centró el debate durante los primeros años de desarrollo de la HCE^[238], surge la reflexión sobre la calidad del dato en una doble vertiente^[239]: exhaustividad (si un dato sobre el paciente está registrado en la HCE) y corrección (si ese registro es verdadero). Utilizando de nuevo la reciente pandemia como acelerador de aprendizajes, nuestra investigación en el marco del proyecto STOP-Coronavirus^[240] analizó más de 300.000 registros en HCE, determinando su VPP comparado con la información de las bases de datos diseñadas específicamente con fines investigadores, obteniendo valores superiores al 85% para la mayoría de atributos^[241,242]. Como ejemplos ilustrativos y absolutamente extrapolables a la gripe, para los datos demográficos el VPP de la HCE fue del 97,79% (IC95% 97,46-98,12), 91,36% para las comorbilidades (IC95% 91,01-91,71) y alcanzó el 99,16% (IC95% 98,91-99,41) en los diagnósticos microbiológicos. Continuando con el argumento resumido en la discusión del artículo *“Validez y utilidad del RAE-CMBD en el estudio de los pacientes hospitalizados con gripe”*^[178], ni esta carga automática de datos desde la HCE, ni ninguna otra fuente secundaria va a aportar nunca la totalidad de información que precisa un sistema de vigilancia, pero lo dotará de calidad, al situar el registro más cerca del punto de asistencia, eficiencia, reduciendo la necesidad de introducir información de pacientes ya recogida en otras plataformas, y con un incremento esperado en la satisfacción de los profesionales implicados, modificando su rol de “recolectores” de nuevos y abundantes datos a “verificadores” de la información ya cumplimentada y “decisores” respecto a la información incierta.

Uno de los últimos peldaños en esta escalera hacia la mejora y automatización de los sistemas de información, es la integración efectiva con la información disponible desde Atención Primaria y otros dispositivos asistenciales. Además de garantizar el registro de todos los

episodios que requieren atención sanitaria, independientemente del nivel en el que se produzcan, mejoraría la calidad y actualización de variables de gran impacto en los resultados finales de los pacientes. Los determinantes sociales de la salud, definidos como *“las circunstancias en que las personas nacen, crecen, trabajan, viven y envejecen, incluido el conjunto más amplio de fuerzas y sistemas que influyen sobre las condiciones de la vida cotidiana”*^[243] resultan fundamentales en el abordaje de las inequidades y, aunque todavía de manera insuficiente, se contemplan con mucha mayor profundidad en el ámbito de la Medicina y Enfermería Familiar y Comunitaria^[244]. Aunque este paso requerirá un mayor grado de madurez y no será inmediato, ya existen casos de éxito en la elaboración de repositorios normalizados, adaptados a los estándares internacionales de interoperabilidad, con información generada de diversas fuentes provenientes de Atención Primaria y Hospitalaria. Uno de los ejemplos con mayor impacto en los últimos años en el ámbito nacional es el proyecto de arquitectura de datos de salud para el aprendizaje, INFOBANCO^[245], del que formamos parte y que es el fruto de la inversión de 1,97 millones de euros cofinanciados por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), a través de una ayuda del Ministerio de Ciencia e Innovación.

La tercera y, por el momento, última línea de innovación cuya incorporación está planificada es el modelado predictivo, una rama de la inteligencia artificial (IA) que permite, a través de algoritmos y modelos matemáticos, predecir tendencias y comportamientos futuros de un sistema, basándose en los datos pasados y los principales patrones identificados^[246]. Este enfoque contrasta con el modelado descriptivo^[247], en el que se basan los actuales sistemas de vigilancia epidemiológica, que tiene como objetivo entender y comunicar la estructura de los datos existentes, a partir del resumen y la visualización de la información, pero sin pretender predecir comportamientos futuros. La suma del modelado predictivo al descriptivo, ya que no son mutuamente excluyentes y el segundo es esencial en la etapa inicial de análisis, se acompaña de una mayor anticipación de resultados, optimización de recursos, adaptabilidad y, en caso de emplear un gran volumen de datos, posibilidad de identificar patrones no evidentes^[248]. Se trata, en definitiva, de no conformarnos con responder a la pregunta de *“¿qué pasó ayer?”*, sino de utilizar esta información para prepararnos para lo que presumiblemente sucederá mañana.

Aunque pueda resultar disruptivo y difícilmente aplicable en la rutina asistencial más allá de proyectos concretos, estos modelos matemáticos son desde hace años una realidad en el estudio de la propagación de enfermedades y la planificación de las principales estrategias de Salud Pública. El análisis de las temporadas gripales comprendidas entre los años 2003 y 2008 en la ciudad de Nueva York (Estados Unidos)^[249], utilizando una metodología similar a la empleada para las previsiones meteorológicas, adelantó hasta 7 semanas la predicción del pico máximo de incidencia del virus, generando recomendaciones relativas a la distribución de vacunas y antivirales. Modelos matemáticos basados en algoritmos complejos se alimentaron de información sobre movilidad humana, como las ubicaciones de los teléfonos móviles, para identificar patrones de contacto y rutas de importación de malaria^[250]. Ya en la última década, con la incorporación de la simulación de procesos de inteligencia humana mediante la programación de algoritmos en sistemas informáticos (que es como se define la IA)^[251], se han logrado notables avances en el rendimiento diagnóstico y terapéutico, también frente a la infección por virus gripales. A modo de ejemplo, el aprendizaje de la IA con las imágenes faríngeas de más de 7.000 pacientes con y sin gripe en 64 hospitales, en los que se conocía el resultado de su PCR, alcanzó una sensibilidad del 76% y una especificidad del 88% para el diagnóstico de la enfermedad^[252]. Nuestro planteamiento pretende aunar este conocimiento predictivo de carácter clínico y epidemiológico con las experiencias en el ámbito de la gestión de pacientes^[253], y permitir que la detección de patrones en la serie histórica de nuestro sistema de vigilancia epidemiológica estime el impacto asistencial futuro, optimizando cada temporada la planificación de recursos humanos y materiales en los hospitales.

Nos encontramos, por lo tanto, ante un proceso de mejora continua de los sistemas de vigilancia de gripe hospitalarios, “aprendiendo haciendo” a partir de las debilidades detectadas y la incorporación de progresivas innovaciones. Este camino hacia la excelencia no tendrá fin, como, recuperando el fragmento de la maravillosa novela “Tiempo de silencio” que precede a este trabajo, infinita será también la lucha de los virus con los anticuerpos.

Capítulo 8. CONCLUSIONES



1. La incorporación al **sistema de vigilancia epidemiológica de gripe del CAUSA** de la realización de PCR en menos de 2 horas a todos los pacientes con clínica compatible y criterios de hospitalización, junto con la comunicación inmediata de los resultados a los actores implicados, el registro y recogida de la información en tiempo real, la coordinación estandarizada entre profesionales, el seguimiento activo de la hospitalización y la realización de controles ante la aparición de un caso de gripe nosocomial,
 - a. **incrementa la seguridad de los pacientes y profesionales**, al disminuir la proporción de infecciones nosocomiales de un 17% a un 9,2% tras la intervención ($p < 0,001$),
 - b. **mejora la efectividad**, puesto que la detección de casos nuevos de gripe aumenta un 96,6%, supera el poder notificador de los hospitales similares en la región e incorpora el 100% de los episodios de hospitalización categorizados como gripe en el RAE-CMBD,
 - c. y **aumenta la eficiencia de la organización**, ya que contribuye a la reducción en 2 días de la estancia hospitalaria de los pacientes con gripe.

2. El sistema de vigilancia activa de los adultos hospitalizados con gripe permite, además, **responder a hipótesis de investigación clínica y epidemiológica**, destacando los siguientes hallazgos: la menor mortalidad y mayor duración de la estancia ajustada a riesgo de los pacientes con gripe, respecto al resto: RMAR gripe 0,667 (0,53-0,82) vs. 1,008 (0,98-1,04) y REAR gripe 1,15 (1,12-1,18) vs. 1,00 (0,996-1,001); y la similar mortalidad, pero mayor duración de la estancia ajustada a riesgo de los casos de gripe nosocomial, respecto a los comunitarios: REAR nosocomial 1,93 (1,85-2,02) vs. 1 (0,98-1,03).

3. La gripe genera **importantes complicaciones** en un tercio de los pacientes hospitalizados. Aunque la mayoría de estas son de carácter respiratorio, también destacan, con una mortalidad cercana al 40%, los eventos cardíacos. En este sentido, el sistema de vigilancia implantado ha puesto de manifiesto el **papel protector de la vacunación en el desarrollo de un evento cardíaco tras gripe** (OR: 0,32; IC 95%: 0,13-0,83).

4. La demostración de la **concordancia y validez del RAE-CMBD con los datos del sistema de vigilancia epidemiológico** (emparejamiento del 97,74%, $k=0.828$, $S = 79,87\%$, $E = 99,72\%$, $VPP = 86,71\%$ y $VPN = 99,54\%$), multiplica la información y amplía el conocimiento de la enfermedad. No obstante, **no sustituye a la vigilancia activa de casos**, debido a su carácter retrospectivo y a la insuficiente capacidad de detección de la transmisión nosocomial (12,4% de casos nosocomiales según el sistema de vigilancia y 4,7% según el RAE-CMBD).

5. Como **conclusión para la práctica**, se recomienda extender nuestra experiencia a otros centros sanitarios, aprovechando el enorme valor interno de la vigilancia epidemiológica como herramienta efectiva de colaboración entre profesionales y garante de la seguridad de los pacientes y la sostenibilidad del sistema. Como **conclusión para la investigación**, las líneas de trabajo futuras deberán incluir la profundización en los hallazgos, la automatización de los datos con incorporación de información de otros niveles asistenciales y el modelado predictivo.

Capítulo 9. BIBLIOGRAFÍA



1. Artero Mora A, Eiros Bouza JM, Oteo Revuelta JA, del Pozo León JL. Manual de Enfermedades Infecciosas. 3ª Edición revisada y ampliada. Ediciones Universidad de Valladolid; 2019. p 429-438.
2. Nesmith N, Williams JV, Johnson M, et al. Sensitive Diagnostics Confirm That Influenza C is an Uncommon Cause of Medically Attended Respiratory Illness in Adults. *Clin Infect Dis*. 2017;65(6):1037-1039. doi:10.1093/cid/cix471
3. Centers for Disease Control and Prevention. Glossary of Influenza (Flu) Terms. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/about/glossary.htm>. Consultado 7 Feb 2022.
4. Uyeki TM. Influenza. *Ann Intern Med*. 2021;174(11):ITC161-ITC176. doi:10.7326/AITC202111160
5. Harrison. Principios de Medicina Interna. 19ª edición. Mc Graw Hill Education; 2016. p 1209-1213.
6. A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO Memorandum. Bulletin of the World Health Organization, 58 (4): 585-591 (1980).
7. Piédrola Gil. Medicina Preventiva y Salud Pública. 12ª edición. Elsevier Masson; 2015. p 622-646.
8. Ministerio de Sanidad. Documento técnico. Evaluación del riesgo de la transmisión de SARS-CoV-2 mediante aerosoles. Medidas de prevención y recomendaciones. 18 de noviembre de 2020. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Aerosoles.pdf. Consultado 7 Abr 2021.
9. Guía de aislamientos. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. 3ª edición; 2020.
10. Cowling BJ, Ip DK, Fang VJ, et al. Aerosol transmission is an important mode of influenza A virus spread. *Nat Commun*. 2013;4:1935. doi:10.1038/ncomms2922
11. Tellier R. Aerosol transmission of influenza A virus: a review of new studies. *J R Soc Interface*. 2009;6 Suppl 6(Suppl 6):S783-S790. doi:10.1098/rsif.2009.0302.focus
12. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, et al. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(4):257-265. doi:10.1016/S1473-3099(07)70029-4.
13. Treanor JJ. Influenza Viruses, including Avian Influenza and Swine Influenza. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th ed. Elsevier, Philadelphia; 2020. p. 2143.
14. Azziz Baumgartner E, Dao CN, Nasreen S, et al. Seasonality, timing, and climate drivers of influenza activity worldwide. *J Infect Dis*. 2012;206(6):838-846. doi:10.1093/infdis/jis467
15. Moura FE. Influenza in the tropics. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(5):415-420. doi:10.1097/QCO.0b013e32833cc955
16. Morens DM, Fauci AS. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. *J Infect Dis*. 2007;195(7):1018-1028. doi:10.1086/511989
17. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science*. 2005;310(5745):77-80. doi:10.1126/science.1119392
18. Instituto Nacional de Estadística. 1918: Una pandemia vista desde los Anuarios Estadísticos. El Anuario Estadístico de España. Disponible en: https://www.ine.es/expo_anuarios/1918.html. Consultado 11 Nov 2020.
19. Centers for Disease Control and Prevention. 1957-1958 Pandemic (H2N2 virus). Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1957-1958-pandemic.html>. Consultado 7 Feb 2022.

20. Centers for Disease Control and Prevention. 1968 Pandemic (H3N2 virus). Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1968-pandemic.html>. Consultado 7 Feb 2022.
21. Kendal AP, Schieble J, Cooney MK, et al. Co-circulation of two influenza A (H3N2) antigenic variants detected by virus surveillance in individual communities. *Am J Epidemiol*. 1978;108(4):308-311. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a112624
22. Shrestha SS, Swerdlow DL, Borse RH, et al. Estimating the burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States (April 2009-April 2010). *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 1:S75-S82. doi:10.1093/cid/ciq012
23. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2012 Sep;12(9):655]. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(9):687-695. doi:10.1016/S1473-3099(12)70121-4
24. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Division. Estimated Influenza Disease Burden. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html>. Consultado 2 Oct 2023.
25. Rolfes MA, Foppa IM, Garg S, et al. Annual estimates of the burden of seasonal influenza in the United States: A tool for strengthening influenza surveillance and preparedness. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(1):132-137. doi:10.1111/irv.12486
26. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2019-2020. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informes-anuales.aspx>. Consultado 17 Dic 2020.
27. Olsen SJ, Winn AK, Budd AP, et al. Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic - United States, 2020-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(29):1013-1019. Published 2021 Jul 23. doi:10.15585/mmwr.mm7029a1
28. Solomon DA, Sherman AC, Kanjilal S. Influenza in the COVID-19 Era. *JAMA*. 2020;324(13):1342-1343. doi:10.1001/jama.2020.14661
29. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 1999;354(9186):1277-1282. doi:10.1016/S0140-6736(99)01241-6
30. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect*. 1992;7(1):26-37.
31. Cao B, Li XW, Mao Y, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med*. 2009;361(26):2507-2517. doi:10.1056/NEJMoa0906612
32. Rolfes MA, Millman AJ, Talley P, et al. Influenza-Associated Parotitis During the 2014-2015 Influenza Season in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;67(4):485-492. doi:10.1093/cid/ciy136
33. Shepherd SJ, MacLean AR, Aitken C, et al. Letter to the editor: There is a need to consider all respiratory viruses in suspected mumps cases. *Euro Surveill*. 2015;20(33):21210. Published 2015 Aug 20. doi:10.2807/1560-7917.es2015.20.33.21210
34. Memoli MJ, Athota R, Reed S, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis*. 2014;58(2):214-224. doi:10.1093/cid/cit725
35. Metersky ML, Masterton RG, Lode H, et al. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int J Infect Dis*. 2012;16(5):e321-e331. doi:10.1016/j.ijid.2012.01.003
36. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA*. 2013;309(3):275-282. doi:10.1001/jama.2012.194139

37. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(5):394-403. doi:10.1111/irv.12398
38. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care*. 2019;23(1):214. doi:10.1186/s13054-019-2491-9
39. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2540-2541. doi:10.1056/NEJMc1805679
40. Chow EJ, Rolfes MA, O'Halloran A, et al. Acute Cardiovascular Events Associated With Influenza in Hospitalized Adults : A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(8):605-613. doi:10.7326/M20-1509
41. Lehmann HC, Hartung HP, Kieseier BC, et al. Guillain-Barré syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(9):643-651. doi:10.1016/S1473-3099(10)70140-7
42. Kerr J, Macartney K, Britton PN. Influenza-associated myositis: a single-centre, 5-year retrospective study. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):577-584. doi:10.1007/s00431-020-03835-w
43. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(10):782-792. doi:10.1016/S2213-2600(18)30274-1
44. MacDonald KL, Osterholm MT, Hedberg CW, et al. Toxic shock syndrome. A newly recognized complication of influenza and influenzalike illness. *JAMA*. 1987;257(8):1053-1058. doi:10.1001/jama.257.8.1053
45. Centers for Disease Control and Prevention. Information on Rapid Molecular Assays, RT-PCR, and other Molecular Assays for Diagnosis of Influenza Virus Infection. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/molecular-assays.htm>. Consultado 18 Mar 2022.
46. Mahony JB. Nucleic acid amplification-based diagnosis of respiratory virus infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(11):1273-1292. doi:10.1586/eri.10.121
47. Merckx J, Wali R, Schiller I, et al. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167(6):394-409. doi:10.7326/M17-0848
48. Binnicker MJ, Espy MJ, Irish CL, et al. Direct Detection of Influenza A and B Viruses in Less Than 20 Minutes Using a Commercially Available Rapid PCR Assay. *J Clin Microbiol*. 2015;53(7):2353-2354. doi:10.1128/JCM.00791-15
49. Chu H, Lofgren ET, Halloran ME, et al. Performance of rapid influenza H1N1 diagnostic tests: a meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6(2):80-86. doi:10.1111/j.1750-2659.2011.00284.x
50. Lytras T, Mouratidou E, Andreopoulou A, et al. Effect of Early Oseltamivir Treatment on Mortality in Critically Ill Patients With Different Types of Influenza: A Multiseason Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2019;69(11):1896-1902. doi:10.1093/cid/ciz101
51. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):395-404. doi:10.1016/S2213-2600(14)70041-4
52. Hsu J, Santesso N, Mustafa R, et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):512-524. doi:10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00411
53. Katzen J, Kohn R, Houk JL, et al. Early Oseltamivir After Hospital Admission Is Associated With Shortened Hospitalization: A 5-Year Analysis of Oseltamivir Timing and Clinical Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2019;69(1):52-58. doi:10.1093/cid/ciy860

54. Venkatesan S, Myles PR, Bolton KJ, et al. Neuraminidase Inhibitors and Hospital Length of Stay: A Meta-analysis of Individual Participant Data to Determine Treatment Effectiveness Among Patients Hospitalized With Nonfatal 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020;221(3):356-366. doi:10.1093/infdis/jiz152
55. Kumar D, Ison MG, Mira JP, et al. Combining baloxavir marboxil with standard-of-care neuraminidase inhibitor in patients hospitalised with severe influenza (FLAGSTONE): a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, superiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(5):718-730. doi:10.1016/S1473-3099(21)00469-2
56. Beigel JH, Bao Y, Beeler J, et al. Oseltamivir, amantadine, and ribavirin combination antiviral therapy versus oseltamivir monotherapy for the treatment of influenza: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12):1255-1265. doi:10.1016/S1473-3099(17)30476-0
57. Consejo Interterritorial. Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Temporada 2022-2023. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/vacunas/ciudadanos/gripe.htm> Consultado 13 Ene 2023.
58. World Health Organization. Recommendations for influenza vaccine composition. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/vaccines/who-recommendations>. Consultado 27 Ene 2023.
59. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Documento de revisión técnica sobre la gripe en la Comunidad de Madrid. Disponible en: <https://www.semg.es/index.php/documentos-semg-madrid/271-documento-de-revision-tecnica-sobre-la-gripe-en-la-comunidad-de-madrid>. Consultado 14 Jun 2023.
60. European Commission. Commission Staff Working Document. State of play on implementation of the Council Recommendation of 22 December 2009 on seasonal influenza vaccination (2009/1019/EU). Disponible en: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/seasonflu_staffwd2014_en_0.pdf Consultado 20 Abr 2020.
61. Principi N, Esposito S. Vaccine-preventable diseases, vaccines and Guillain-Barre' syndrome. *Vaccine.* 2019;37(37):5544-5550. doi:10.1016/j.vaccine.2018.05.119
62. Centers for Disease Control and Prevention. Frequently Asked Flu Questions 2021-2022 Influenza Season. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/season/faq-flu-season-2021-2022.htm>. Consultado 2 Mar 2023.
63. Okoli GN, Racovitan F, Abdulwahid T, et al. Variable seasonal influenza vaccine effectiveness across geographical regions, age groups and levels of vaccine antigenic similarity with circulating virus strains: A systematic review and meta-analysis of the evidence from test-negative design studies after the 2009/10 influenza pandemic. *Vaccine.* 2021;39(8):1225-1240. doi:10.1016/j.vaccine.2021.01.032
64. Pang Y, Liu X, Liu G, et al. Effectiveness of influenza vaccination on in-hospital death and recurrent hospitalization in older adults with cardiovascular diseases. *Int J Infect Dis.* 2022;122:162-168. doi:10.1016/j.ijid.2022.05.059
65. Krammer F, Palese P. Advances in the development of influenza virus vaccines [published correction appears in *Nat Rev Drug Discov.* 2015 Apr;14(4):294]. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(3):167-182. doi:10.1038/nrd4529
66. Khalil N, Bernstein DI. Influenza vaccines: where we are, where we are going. *Curr Opin Pediatr.* 2022;34(2):119-125. doi:10.1097/MOP.0000000000001103
67. Vesikari T, Kirstein J, Devota Go G, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety evaluation of an MF59-adjuvanted quadrivalent influenza virus vaccine compared with non-adjuvanted influenza vaccine in children: a multicentre, randomised controlled, observer-blinded, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(5):345-356. doi:10.1016/S2213-2600(18)30108-5

68. Beran J, Reynales H, Poder A, et al. Prevention of influenza during mismatched seasons in older adults with an MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine: a randomised, controlled, multicentre, phase 3 efficacy study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(7):1027-1037. doi:10.1016/S1473-3099(20)30694-0
69. Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo. Orientaciones sobre cómo contribuir al fortalecimiento de los Sistemas de Salud para alcanzar la cobertura sanitaria universal. 2019. Disponible en: <https://www.aecid.es/ES/sectores-de-cooperaci%C3%B3n/salud>. Consultado 29 Oct 2023.
70. Peiró M, Barrubés J. New context and old challenges in the healthcare system. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(7):651-655. doi:10.1016/j.recesp.2012.02.019
71. BOE núm. 102, de 29/04/1986. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1986-10499>. Consultado 18 Sept 2020.
72. Instituto Nacional de Estadística. Anuario Estadístico de España 2019. Disponible en: https://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuario19/anu19_completo.pdf Consultado 3 Ago 2020.
73. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria. Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España 2023 (EPINE-EPPS 2023). Protocolo versión1.0; 2023.
74. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia de Gripe en España. Sistemas y fuentes de información. Disponible en: <https://vgripe.isciii.es/inicio.do>. Consultado 27 Nov 2023.
75. López-Medrano F, Alfayate S, Carratalà J, et al. Executive summary - Diagnosis, treatment and prophylaxis of influenza virus infection - Consensus statement of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), the Spanish Association of Vaccinology (AEV), the Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC) and the Spanish Society of Preventive Medicine, Public Health and Health Management (SEMPSPGS). *Aten Primaria*. 2023;55(6):102629. doi:10.1016/j.aprim.2023.102629
76. Badia Llach X, Roset Gamisans M, Francés Tudel JM, et al. Estudio de costes de la gripe [Study of flu costs]. *Aten Primaria*. 2006;38(5):260-267. doi:10.1157/13092984
77. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine*. 2007;25(27):5086-5096. doi:10.1016/j.vaccine.2007.03.046
78. Marbus SD, Schweitzer VA, Groeneveld GH, et al. Incidence and costs of hospitalized adult influenza patients in The Netherlands: a retrospective observational study. *Eur J Health Econ*. 2020;21(5):775-785. doi:10.1007/s10198-020-01172-1
79. Moss JWE, Davidson C, Mattock R, et al. Quantifying the direct secondary health care cost of seasonal influenza in England. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1464. Published 2020 Sep 29. doi:10.1186/s12889-020-09553-0
80. Ministerio de Sanidad. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Instituto de Información Sanitaria. Los costes de hospitalización en el Sistema Nacional de Salud. Consumo de recursos según complejidad de los pacientes atendidos a través de los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD). Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/pesosCostes2004ResumenNotas.pdf> Consultado: 10 May 2021.
81. Ministerio de Sanidad. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. ENEAS 2005. Disponible en: <https://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/proyectos/financiacionEstudios/estudiosEpidemiologicos/eneas.htm> Consultado: 10 Sep 2020.
82. Ministerio de Sanidad. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Grupo de trabajo de la Ponencia de Vigilancia Epidemiológica. Documento marco del sistema nacional de vigilancia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, 2015. Disponible en:

- https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documentos/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS%20IRAS%20Y%20RESISTENCIAS/PROTOCOLOS%20NUEVOS%202019%20IRAS/Documento%20marco%20Vig_IRAS_rev_Febrero2019_v2.2.pdf. Consultado 21 Mar 2020.
83. Centro Nacional de Epidemiología (CNE). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Informe de vigilancia 2018-2019. Encuesta de prevalencia de las IRAS y uso de antimicrobianos en los hospitales de España. Unidad de Vigilancia de las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria. Madrid. España. 2021. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documentos/archivos%20A-Z/Infecciones%20relacionadas%20con%20la%20Asistencia%20Sanitaria/EP-2018-2019%20NACIONAL_web.pdf. Consultado 5 Abr 2023.
 84. Pérez-Rubio A, Fernández Arribas S, Eiros Bouza JM. Transmisión nosocomial de la infección gripal [Nosocomial flu infection]. *Gac Sanit*. 2014;28(1):89. doi:10.1016/j.gaceta.2013.05.002
 85. Macesic N, Kotsimpos TC, Kelly P, et al. Hospital-acquired influenza in an Australian sentinel surveillance system. *Med J Aust*. 2013;198(7):370-372. doi:10.5694/mja12.11687
 86. Cunney RJ, Bialachowski A, Thornley D, et al. An outbreak of influenza A in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(7):449-454. doi:10.1086/501786
 87. Enstone JE, Myles PR, Openshaw PJ, et al. Nosocomial pandemic (H1N1) 2009, United Kingdom, 2009-2010. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(4):592-598. doi:10.3201/eid1704.101679
 88. Cummings CN, O'Halloran AC, Azenkot T, et al. Hospital-acquired influenza in the United States, FluSurv-NET, 2011-2012 through 2018-2019. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43(10):1447-1453. doi:10.1017/ice.2021.392
 89. Aitken C, Jeffries DJ. Nosocomial spread of viral disease. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(3):528-546. doi:10.1128/CMR.14.3.528-546.2001
 90. Álvarez-Lerma F, Marín-Corral J, Vilà C, et al. Characteristics of patients with hospital-acquired influenza A (H1N1)pdm09 virus admitted to the intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2017;95(2):200-206. doi:10.1016/j.jhin.2016.12.017
 91. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), Instituto de Salud Carlos III. Protocolo para la vigilancia centinela de infección respiratoria aguda grave (IRAG) en hospitales en España. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documentos/Protocolos_SIVIRA/Protocolo%20vigilancia%20IRAG%20en%20Espa%C3%B1a_v04%20de%20febrero2022.pdf. Consultado 4 Feb 2022.
 92. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention Strategies for Seasonal Influenza in Healthcare Settings. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings.htm>. Consultado 28 Dic 2023.
 93. Pachucki CT, Pappas SA, Fuller GF, et al. Influenza A among hospital personnel and patients. Implications for recognition, prevention, and control. *Arch Intern Med*. 1989;149(1):77-80.
 94. Hammond GW, Cheang M. Absenteeism among hospital staff during an influenza epidemic: implications for immunoprophylaxis. *Can Med Assoc J*. 1984;131(5):449-452.
 95. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis*. 1997;175(1):1-6. doi:10.1093/infdis/175.1.1
 96. Ahmed F, Lindley MC, Allred N, et al. Effect of influenza vaccination of healthcare personnel on morbidity and mortality among patients: systematic review and grading of evidence. *Clin Infect Dis*. 2014;58(1):50-57. doi:10.1093/cid/cit580

97. Ministerio de Sanidad. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Coberturas de vacunación frente a gripe en ≥ 65 años, personas de 60-64 años, embarazadas y personal sanitario. Campaña 2017-2018. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla13.pdf>. Consultado 15 Ene 2020.
98. Rakita RM, Hagar BA, Crome P, et al. Mandatory influenza vaccination of healthcare workers: a 5-year study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(9):881-888. doi:10.1086/656210
99. Talbot TR, Schaffner W. On being the first: Virginia Mason Medical Center and mandatory influenza vaccination of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(9):889-892. doi:10.1086/656211
100. Blank C, Gemeinhart N, Dunagan WC, et al. Mandatory employee vaccination as a strategy for early and comprehensive health care personnel immunization coverage: Experience from 10 influenza seasons. *Am J Infect Control*. 2020;48(10):1133-1138. doi:10.1016/j.ajic.2020.01.015
101. Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings; 2007. Disponible en: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/isolation-guidelines-H.pdf>. Consultado 15 Dic 2020.
102. Whitehouse JD, Sexton DJ, Kirkland KB. Infection control: past, present, and future issues. *Compr Ther*. 1998;24(2):71-77.
103. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme [published correction appears in *Lancet* 2000 Dec 23-30;356(9248):2196]. *Lancet*. 2000;356(9238):1307-1312. doi:10.1016/s0140-6736(00)02814-2
104. Voss A, Widmer AF. No time for handwashing!? Handwashing versus alcoholic rub: can we afford 100% compliance?. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997;18(3):205-208. doi:10.1086/647590
105. Gordin FM, Schultz ME, Huber RA, et al. Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based handrub. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(7):650-653. doi:10.1086/502596
106. Organización Mundial de la Salud. Manual técnico de referencia para la higiene de las manos, 2009. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241598606>. Consultado 11 Jun 2022.
107. Johnson DF, Druce JD, Birch C, Grayson ML. A quantitative assessment of the efficacy of surgical and N95 masks to filter influenza virus in patients with acute influenza infection. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):275-277. doi:10.1086/600041
108. Rainer RK, Prince B. Introduction to Information Systems, 8th Edition. Wiley; 2019. p 34-70.
109. O'Brien JA, Marakas GM. Sistemas de información gerencial, 7ª Edición. McGraw-Hill Education; 2014. p. 135-137.
110. Laudon KC, Laudon JP. Sistemas de información gerencial, 12ª Edición. Pearson Educación; 2012. p. 78-83.
111. Goyal DP. Management Information Systems: Managerial Perspectives, 4th Edition. Vikas; 2014. p. 3-7.
112. Davis, FD. Perceived Usefulness, Perceived Ease of Use, and User Acceptance of Information Technology. *MIS Quarterly*. 1989;13: 319-340. <https://doi.org/10.2307/249008>
113. Actas oficiales de la Organización Mundial de la Salud. N° 209. 26ª Asamblea Mundial de la Salud. Ginebra (Suiza), 7-23 de mayo de 1973. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/102855/WHA27_19_spa.pdf?isAllowed=y&sequence=1. Consultado 30 Abr 2022.

114. Fossaert, H, Llopis, A, Tigre CH. Sistemas de vigilancia epidemiológica. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 1974:512-528.
115. Langmuir AD, Nathanson N, Hall WJ. Surveillance of poliomyelitis in the United States in 1955. *Am J Public Health Nations Health*. 1956;46(1):75-88. doi:10.2105/ajph.46.1.75
116. Raska K. The epidemiological surveillance programme. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*. 1964;8:137-168.
117. Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2016-80807>. Consultado 11 Dic 2022.
118. Directiva 2002/58/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de julio de 2002, relativa al tratamiento de los datos personales y a la protección de la intimidad en el sector de las comunicaciones electrónicas. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2002-81371>. Consultado 11 Dic 2022.
119. Organización Mundial de la Salud. Reglamento Sanitario Internacional (RSI) (2005). Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/reglamento-sanitario-internacional>. Consultado 18 Dic 2023.
120. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2018-16673> Consultado 11 Dic 2022.
121. Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2011-15623>. Consultado 18 Dic 2023.
122. WHO Regional Office for Europe and Stockholm. European Centre for Disease Prevention and Control. Respiratory viruses surveillance country, territory and area profiles, 2021. Disponible en: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2022-4760-44523-63025>. Consultado 6 Feb 2023.
123. Sistema de vigilancia epidemiológica de Albania - Instituti i Shëndetit Publik. Disponible en: <https://www.ishp.gov.al/>. Consultado 6 Feb 2023.
124. Boletín del sistema de vigilancia epidemiológico de Grecia. Disponible en: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/10/20.2021-FLU-WEEK.pdf>. Consultado 6 Feb 2023.
125. Health Protection Surveillance Centre, Ireland. Influenza Surveillance Reports. Disponible en: <https://www.hpsc.ie/a-z/respiratory/influenza/seasonalinfluenza/surveillance/influenzasurveillancereports/>. Consultado 6 Feb 2023.
126. Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades. Excelencia en la prevención y el control de las enfermedades infecciosas; 2011. Disponible en: https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:4d2712ff-cc6b-4e04-9f7a-21e3ac0911e.0022.03/DOC_1&format=PDF. Consultado 20 Feb 2023.
127. European Influenza Surveillance Network (EISN). Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/eisn>. Consultado 24 Feb 2023.
128. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza 2019-2020. Annual epidemiological report for 2019. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2019_influenza-seasonal.pdf. Consultado 6 Mar 2023.
129. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Flu News Europe, Joint ECDC–WHO weekly influenza update, week 4/2019. Disponible en:

- <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/weekly-influenza-update-week-4-january-2019>. Consultado 6 Mar 2023.
130. ORDEN SAN/620/2016, de 30 de junio, por la que se regula la organización y funcionamiento de la Red Centinela Sanitaria de Castilla y León. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/resumen-bocyl-legislacion-sanitaria/orden-san-620-2016-30-junio-regula-organizacion-funcionamie>. Consultado 15 Ene 2024.
 131. Ministerio de Sanidad. Manual de definiciones estadísticas de centros sanitarios especializados con internamiento (C.1). Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estHospilInternado/inforAnual/homeESCRI.htm>. Consultado 9 Oct 2023.
 132. Nicoll A, Ciancio BC, Lopez Chavarrias V, et al. Influenza-related deaths--available methods for estimating numbers and detecting patterns for seasonal and pandemic influenza in Europe. *Euro Surveill*. 2012;17(18):20162. Published 2012 May 3. doi:10.2807/ese.17.18.20162-en.
 133. Schmidt SSS, Iuliano AD, Vestergaard LS, et al. All-cause versus cause-specific excess deaths for estimating influenza-associated mortality in Denmark, Spain, and the United States. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022;16(4):707-716. doi:10.1111/irv.12966
 134. Coronavirus Resource Center. John Hopkins University. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Consultado 15 Ene 2024.
 135. World Health Organization (WHO). Maintaining surveillance of influenza and monitoring SARS-CoV-2 – adapting Global Influenza surveillance and Response System (GISRS) and sentinel systems during the COVID-19 pandemic: Interim guidance. Geneva: WHO; 2020. Disponible en: [https://www.who.int/publications/i/item/maintainingsurveillance-of-influenza-and-monitoring-sars-cov-2-adapting-global-influenza-surveillance-and-response-system-\(gisrs\)-and-sentinel-systems-during-the-covid-19-pandemic](https://www.who.int/publications/i/item/maintainingsurveillance-of-influenza-and-monitoring-sars-cov-2-adapting-global-influenza-surveillance-and-response-system-(gisrs)-and-sentinel-systems-during-the-covid-19-pandemic). Consultado 5 Abr 2021.
 136. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Metodología en SiVIRA, 2022-23. Sistemas y fuentes de información. Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginadas/Gripe.aspx>. Consultado 8 Ene 2024.
 137. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo para la vigilancia centinela de Infección respiratoria aguda (IRAs) en Atención Primaria en España. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documentos/GRIPE/Protocolos/Protocolo_Vigilancia_centinela_de_IRAs_v06102022.pdf. Consultado 15 Ene 2024.
 138. World Health Organization. WHO surveillance case definitions for ILI and SARI. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/case-definitions-for-ili-and-sari>. Consultado 11 Sep 2023.
 139. Red Centinela Sanitaria de Castilla y León. Dirección General de Salud Pública. Programa de Vigilancia Integrada de las Infecciones Respiratorias Agudas (VIGIRA) de Castilla y León. Protocolo 2022/2023. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/centinelas/programa-vigilancia-integrada-ira-red-centinela-sanitaria-c>. Consultado 15 Ene 2024.
 140. The Bristol Royal Infirmary Inquiry. The Report of the Public Inquiry into children’s heart surgery at the Bristol Royal Infirmary 1984-1995. London, U.K. 2001. Disponible en: http://www.bristol-inquiry.org.uk/final_report/the_report.pdf. Consultado 25 Oct 2021.
 141. Canadian Institute for Health Information. Health Care In Canada 2004. Disponible en: <https://publications.gc.ca/site/eng/261764/publication.html>. Consultado 8 Feb 2023.

142. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
143. Bennett CC. A healthier future for all Australians: an overview of the final report of the National Health and Hospitals Reform Commission. *Med J Aust*. 2009;191(7):383-387. doi:10.5694/j.1326-5377.2009.tb02845.x
144. Bohensky MA, Jolley D, Sundararajan V, et al. Data linkage: a powerful research tool with potential problems. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:346. doi:10.1186/1472-6963-10-346
145. Gilbert R, Lafferty R, Hagger-Johnson G, et al. GUILD: GUIDance for Information about Linking Data sets. *J Public Health (Oxf)*. 2018;40(1):191-198. doi:10.1093/pubmed/fox037.
146. Raffray M, Bayat S, Lassalle M, et al. Linking disease registries and nationwide healthcare administrative databases: the French renal epidemiology and information network (REIN) insight. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):25. doi:10.1186/s12882-020-1692-4
147. Delnord M, Szamotulska K, Hindori-Mohangoo AD, et al. Linking databases on perinatal health: a review of the literature and current practices in Europe. *Eur J Public Health*. 2016;26(3):422-430. doi:10.1093/eurpub/ckv231
148. Loane M, Given JE, Tan J, et al. Linking a European cohort of children born with congenital anomalies to vital statistics and mortality records: A EUROLINKCAT study. *PLoS One*. 2021;16(8):e0256535. doi:10.1371/journal.pone.0256535
149. Archer JM, Nixon CS, Sura L, et al. Lessons learned from linking two complementary databases: the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database and The Vermont Oxford Network Expanded Database. *Cardiol Young*. 2023;33(7):1143-1149. doi:10.1017/S1047951122002360
150. Janitz AE, Martinez SA, Campbell JE, et al. Linking the Cherokee Nation Cancer Registry With Electronic Medical Records: A Tribal-Academic Center Partnership. *J Public Health Manag Pract*. 2022;28(4):425-429. doi:10.1097/PHH.0000000000001498
151. Iezzoni LI, Ash AS, Shwartz M, et al. Predicting who dies depends on how severity is measured: implications for evaluating patient outcomes. *Ann Intern Med*. 1995;123(10):763-770. doi:10.7326/0003-4819-123-10-199511150-00004
152. Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-1235>. Consultado 22 Oct 2023.
153. National Center for Health Statistics. The International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd-10-cm.htm>. Consultado 30 Abr 2023.
154. Pasquali SK, Jacobs JP, Shook GJ, et al. Linking clinical registry data with administrative data using indirect identifiers: implementation and validation in the congenital heart surgery population. *Am Heart J*. 2010;160(6):1099-1104. doi:10.1016/j.ahj.2010.08.010
155. Bernal JL, Barrabés JA, Íñiguez A, et al. Clinical and Administrative Data on the Research of Acute Coronary Syndrome in Spain. Minimum Basic Data Set Validity. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(1):56-62. doi:10.1016/j.rec.2018.01.026
156. Fernández-Navarro P, López-Abente G, Salido-Campos C, et al. The Minimum Basic Data Set (MBDS) as a tool for cancer epidemiological surveillance. *Eur J Intern Med*. 2016;34:94-97. doi:10.1016/j.ejim.2016.06.038
157. Sánchez-Trujillo L, Sanz-Anquela JM, Ortega MA. Use of the Minimum Basic Data Set as a tool for the epidemiological surveillance of mesothelioma. *An Sist Sanit Navar*. 2021;44(3):405-415. doi:10.23938/ASSN.0969

158. Márquez Cid M, Valera Niñirola I, Chirlaque López MD, et al. Validación de los códigos diagnósticos de cáncer de colon y recto del Conjunto Mínimo Básico de Datos [Validation of colorectal cancer diagnostic codes in a hospital administration data set]. *Gac Sanit*. 2006;20(4):266-272. doi:10.1157/13091140
159. Ramalle-Gomara E, Ruiz E, Serrano M, et al. Validity of discharge diagnoses in the surveillance of stroke. *Neuroepidemiology*. 2013;41(3-4):185-188. doi:10.1159/000354626
160. de Miguel Díez J, López de Andrés A, Jiménez García R. The Minimum Basic Data Set (MBDS), Our Big Data for the Epidemiological Investigation of Respiratory Diseases. El Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), nuestro big data para para la investigación epidemiológica de la patología respiratoria. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(5):267-268. doi:10.1016/j.arbres.2019.04.009
161. San-Román-Montero JM, Gil Prieto R, Gallardo Pino C, et al. Inpatient hospital fatality related to coding (ICD-9-CM) of the influenza diagnosis in Spain (2009-2015). *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):700. doi:10.1186/s12879-019-4308-5
162. López-Fernández L, López-Messa J, Andrés-de Llano J, et al. Relación entre las tasas de gripe estacional y las tasas de hospitalización y mortalidad hospitalaria por enfermedades cardiovasculares agudas en una región española. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(4):133-140. doi:10.1016/j.medcli.2018.11.015
163. Godoy P, Castilla J, Delgado-Rodríguez M, et al. Effectiveness of hand hygiene and provision of information in preventing influenza cases requiring hospitalization. *Prev Med*. 2012;54(6):434-439. doi:10.1016/j.ypmed.2012.04.009
164. Shiu EYC, Leung NHL, Cowling BJ. Controversy around airborne versus droplet transmission of respiratory viruses: implication for infection prevention. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(4):372-379. doi:10.1097/QCO.0000000000000563.
165. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA*. 2003;290(12):1624-1632. doi:10.1001/jama.290.12.1624
166. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2635-2645. doi:10.1056/NEJMsa022615
167. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, et al. Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151(7):437-446. doi:10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00142
168. Blanco N, Eisenberg MC, Stillwell T, et al. What Transmission Precautions Best Control Influenza Spread in a Hospital?. *Am J Epidemiol*. 2016;183(11):1045-1054. doi:10.1093/aje/kwv293
169. West CP, Dyrbye LN, Rabatin JT, et al. Intervention to promote physician well-being, job satisfaction, and professionalism: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(4):527-533. doi:10.1001/jamainternmed.2013.14387
170. Hautz SC, Hautz WE, Feufel MA, et al. What makes a doctor a scholar: a systematic review and content analysis of outcome frameworks. *BMC Med Educ*. 2016;16:119. doi:10.1186/s12909-016-0627-z
171. Kaur R, Hakim J, Jeremy R, et al. Students' perceived research skills development and satisfaction after completion of a mandatory research project: results from five cohorts of the Sydney medical program. *BMC Med Educ*. 2023;23(1):502. doi:10.1186/s12909-023-04475-y
172. Vanhems P, Bénet T, Munier-Marion E. Nosocomial influenza: encouraging insights and future challenges. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(4):366-372. doi:10.1097/QCO.0000000000000287
173. Martínez-Sellés M. Flu infection and acute cardiovascular disease. Infección por gripe y patología cardiovascular aguda. *Med Clin (Barc)*. 2021;157(2):92. doi:10.1016/j.medcli.2020.04.062

174. Boletín Oficial de Castilla y León. Viernes, 20 de mayo de 2022. Resolución de 12 de mayo de 2022, del Rectorado de la Universidad de Valladolid, por la que se ordena la publicación del Reglamento de Estudios de Doctorado de la Universidad de Valladolid. Disponible en: <https://esduvadoc.uva.es/normativa/escuela/BOCyL.%20Reglamento%20estudios%20Doctorado.pdf>. Consultado 15 Ene 2024.
175. European Commission Directorate-General for Regional and Urban policy. Guide to Cost-Benefit Analysis of Investment Projects. Economic appraisal tool for Cohesion Policy 2014-2020. Disponible en: https://ec.europa.eu/regional_policy/en/information/publications/guides/2014/guide-to-cost-benefit-analysis-of-investment-projects-for-cohesion-policy-2014-2020. Consultado 19 May 2022.
176. Quirós-González V, Rodríguez-Pérez P, Haro-Pérez AM, et al. Real-time surveillance systems: Applicability for the control of influenza in acute care. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;14(3):331-339. doi:10.1111/irv.12720
177. Quirós-González V, Maderuelo-Fernández JÁ, Haro-Pérez AM, et al. Influenza complications: Reporting cardiac events through a hospital surveillance system. *Rev Clin Esp (Barc)*. doi:10.1016/j.rceng.2022.05.003
178. Quirós-González V, Bernal JL, Haro-Pérez AM, et al. Validez y utilidad del RAE-CMBD en el estudio de los pacientes hospitalizados con gripe [Validity and usefulness of the RAE-CMBD studying patients hospitalised with influenza]. *Rev Esp Quimioter*. 2023;36(2):160-168. doi:10.37201/req/074.2022
179. Monitor de Reputación Sanitaria. MERCO. Disponible en: <https://www.merco.info/es/monitor-reputacion-sanitaria-hospitales>. Consultado 25 Sep 2023.
180. Premios Best In Class. Disponible en: <https://www.premiosbic.com/>. Consultado 25 Sep 2023.
181. Resolución de 26 de abril de 2012, de la Dirección General de Relaciones Institucionales y Acción Exterior, por la que se ordena la publicación íntegra en el «Boletín Oficial de Castilla y León» del acuerdo denominado: «Novación Modificativa del Convenio Específico de Colaboración entre la Consejería de Sanidad y la Universidad de Salamanca, para la creación y desarrollo del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), suscrito el 21 de marzo de 2011, del que fue parte la Gerencia Regional de Salud y la Fundación del Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla y León, con inclusión de la Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas». Disponible en: <https://bocyl.jcyl.es/boletin.do?fechaBoletin=14/05/2012>. Consultado 13 Mar 2023.
182. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Disponible en: <https://ibsal.es/es/quienes-somos/presentacion>. Consultado 26 Mar 2023.
183. Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. Junta de Castilla y León. Informes epidemiológicos. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/inf-epidemiologicos/informes-epidemiologicos-castilla-leon/informes-gripe-grave>. Consultado 10 Ene 2024.
184. Decreto 69/2006 por el que se regula la Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/informacion-epidemiologica/red-vigilancia-epidemiologica-castilla-leon>. Consultado 6 Nov 2023.
185. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174.
186. Regidor E, de Mateo S, Rodríguez C, et al. Evaluación de la significación estadística y cálculo del intervalo de confianza de la razón de mortalidad estandarizada [An evaluation of the statistical significance and calculation of the confidence interval for the standardized mortality ratio]. *Gac Sanit*. 1993;7(38):237-243. doi:10.1016/s0213-9111(93)71156-5
187. Ronco E, Lladó E. Aprender a gestionar el cambio. Paidós; 2000. p 12-29.

188. Drucker PF. Los desafíos de la gerencia para el siglo XXI. Editorial Norma; 1999. p 84-105.
189. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355(9198):93-97. doi:10.1016/S0140-6736(99)05190-9
190. Tanner AR, Dorey RB, Brendish NJ, et al. Influenza vaccination: protecting the most vulnerable. *Eur Respir Rev*. 2021;30(159):200258. doi:10.1183/16000617.0258-2020
191. Costantino C, Vitale F. Influenza vaccination in high-risk groups: a revision of existing guidelines and rationale for an evidence-based preventive strategy. *J Prev Med Hyg*. 2016;57(1):E13-E18.
192. Maltezou HC, Maragos A, Katerelos P, et al. Influenza vaccination acceptance among health-care workers: a nationwide survey. *Vaccine*. 2008;26(11):1408-1410. doi:10.1016/j.vaccine.2008.01.049
193. Christini AB, Shutt KA, Byers KE. Influenza vaccination rates and motivators among healthcare worker groups. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(2):171-177. doi:10.1086/511796
194. Mendoza-García JL, Quirós-González V, Jiménez-Rodríguez M, et al. Impacto de la transmisión nosocomial del virus de la gripe en un hospital de agudos [Impact of nosocomial transmission of influenza virus in an acute hospital]. *Rev Esp Salud Publica*. 2018;92:e201808014.
195. Actividad Asistencial en Atención Primaria y Hospitalaria. Comunidad Autónoma de Castilla y León. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/transparencia/es/transparencia/sanidad-cifras/informes-estadisticos/ordenacion-alfabetica/actividad-asistencial-atencion-primaria-hospitalaria>. Consultado 13 Ene 2024.
196. Vigilancia de los casos de Gripe Grave hospitalizados y confirmados en Castilla y León. Informes anuales disponibles en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/inf-epidemiologicos/informes-epidemiologicos-castilla-leon/informes-gripe-grave>. Consultado 14 Dic 2023.
197. Youngs J, Marshall B, Farragher M, et al. Implementation of influenza point-of-care testing and patient cohorting during a high-incidence season: a retrospective analysis of impact on infection prevention and control and clinical outcomes. *J Hosp Infect*. 2019;101(3):276-284. doi:10.1016/j.jhin.2018.11.010
198. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, et al. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics*. 2003;112(2):363-367. doi:10.1542/peds.112.2.363
199. Bruning AHL, Leeflang MMG, Vos JMBW, et al. Rapid Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;65(6):1026-1032. doi:10.1093/cid/cix461
200. Schilling PL, Campbell DA Jr, Englesbe MJ, et al. A comparison of in-hospital mortality risk conferred by high hospital occupancy, differences in nurse staffing levels, weekend admission, and seasonal influenza. *Med Care*. 2010;48(3):224-232. doi:10.1097/MLR.0b013e3181c162c0
201. Fusco D, Saitto C, Arcà M, et al. Influenza outbreaks and hospital bed occupancy in Rome (Italy): current management does not accommodate for seasonal variations in demand. *Health Serv Manage Res*. 2006;19(1):36-43. doi:10.1258/095148406775322025
202. Zambrana-Luque JL, Sánchez-Benítez A, Rodríguez-Galán J, et al. What is the impact of «Do not do» recommendations in a hospital surgical department?. ¿Cuál es el impacto de la implantación de recomendaciones «No hacer» en un bloque quirúrgico hospitalario?. *Rev Esp Anestesiología Reanim (Engl Ed)*. 2020;67(3):176-177. doi:10.1016/j.redar.2019.11.007

203. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/compromiso-calidad-sociedades-cientificas-espana/recomendaciones-sociedades-cientificas>. Consultado 14 Ene 2024.
204. Lambert LC, Fauci AS. Influenza vaccines for the future. *N Engl J Med*. 2010;363(21):2036-2044. doi:10.1056/NEJMra1002842
205. Pérez-Pedrero Sánchez-Belmonte MJ, Sánchez Casado M, Gómez Hernando C. Influenza A virus infections. Prevalence and associated clinical factors in a tertiary hospital. Gripe A nosocomial. Prevalencia y factores clínicos asociados en un hospital de tercer nivel. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(8):320-321.
206. Quirós González V, Rodríguez-Pérez P, Eiros Bouza JM. Comparative nosocomial transmission of influenza viruses. Transmisión nosocomial comparada de los virus gripales. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(7):282-283. doi:10.1016/j.medcli.2019.03.014
207. Eiros-Bouza JM, Pérez-Rubio A. Impacto del virus gripal tipo B y divergencia con la cepa B incluida en la vacuna antigripal en España [Burden of influenza virus type B and mismatch with the flu vaccine in Spain]. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28(1):39-46.
208. Schrauwen EJ, de Graaf M, Herfst S, et al. Determinants of virulence of influenza A virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(4):479-490. doi:10.1007/s10096-013-1984-8
209. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine*. 2021;39 Suppl 1:A6-A14. doi:10.1016/j.vaccine.2020.09.048
210. Almond MH, McAuley DF, Wise MP, et al. Influenza-related pneumonia. *Clin Med (Lond)*. 2012;12(1):67-70. doi:10.7861/clinmedicine.12-1-67
211. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia de Gripe en España. Informe de vigilancia de la gripe en España. Temporada 2018-2019. Disponible en: <https://vgripe.isciii.es/inicio.do>. Consultado 9 Abr 2023.
212. Harskamp RE, van Ginkel MW. Acute respiratory tract infections: a potential trigger for the acute coronary syndrome. *Ann Med*. 2008;40(2):121-128. doi:10.1080/07853890701753672
213. Estabragh ZR, Mamas MA. The cardiovascular manifestations of influenza: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2397-2403. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.274
214. Muñoz P, Vicent L, Bouza E, et al. Prognostic Implications of Influenza Virus Infection in a Cardiac Intensive Care Unit: Potential Impact of a Screening Program. *Cardiology*. 2019;143(3-4):85-91. doi:10.1159/000501230
215. Arrazola MP, Benavente S, de Juanes JR, García de Codes A, Gil P, Jaén F, et al. Cobertura vacunal antigripal de los trabajadores de un hospital general, 2004–2011. *Vacunas* 2012;13(4):138–44.
216. Musharrafieh U, Dergham J, Daou C, et al. Influenza vaccine and cardiac protection: a study from a tertiary care center. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(4):846-850. doi:10.1080/21645515.2019.1682846
217. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;310(16):1711-1720. doi:10.1001/jama.2013.279206
218. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). Disponible en: <https://www.who.int/classifications/classification-of-diseases>. Consultado 16 Ene 2024.
219. Hernando Sebastián V, Ruiz-Algueró M, Simón Méndez L, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiological surveillance systems of hiv infection in Spain [Impacto de la pandemia de la COVID-19 en los sistemas de vigilancia epidemiologica de la infección por vih en España.]. *Rev Esp Salud Publica*. 2023;97:e202311093.

220. Fernández-López L, Simões D, Casabona J; EuroTEST COVID-19 Impact Assessment Consortium of Partners. Impact of the COVID-19 pandemic on community-based testing for HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections in the WHO European Region, March to August 2020. *Eur J Public Health*. 2023;33(3):528-535. doi:10.1093/eurpub/ckad010
221. ISARIC Clinical Characterization Group, Garcia-Gallo E, Merson L, et al. ISARIC-COVID-19 dataset: A Prospective, Standardized, Global Dataset of Patients Hospitalized with COVID-19. *Sci Data*. 2022;9(1):454. doi:10.1038/s41597-022-01534-9
222. Actividad asistencial en Atención Primaria y Hospitalaria. Castilla y León, 2021. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/transparencia/es/transparencia/sanidad-cifras/informes-estadisticos/ordenacion-alfabetica/actividad-asistencial-atencion-primaria-hospitalaria>. Consultado 16 Ene 2024.
223. Bodenheimer T, Sinsky C. From triple to quadruple aim: care of the patient requires care of the provider. *Ann Fam Med*. 2014;12(6):573-576. doi:10.1370/afm.1713
224. Quirós-González V, Bueno I, Goñi-Echeverría C, et al. ¿Qué hay del efecto fin de semana? Impacto del día de ingreso sobre la mortalidad intrahospitalaria, la duración de la estancia y el coste de la hospitalización [What about the weekend effect? Impact of the day of admission on in-hospital mortality, length of stay and cost of hospitalization]. *J Healthc Qual Res*. 2022;37(6):366-373. doi:10.1016/j.jhqr.2022.04.002
225. Churruca K, Pomare C, Ellis LA, et al. Patient-reported outcome measures (PROMs): A review of generic and condition-specific measures and a discussion of trends and issues. *Health Expect*. 2021;24(4):1015-1024. doi:10.1111/hex.13254
226. Kynoch K, Ramis MA, Khalil H. PREMS and PROMS data within the acute health care context: a scoping review protocol. *JBI Evid Synth*. 2021;19(1):229-235. doi:10.11124/JBISRIR-D-19-00355
227. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria [EuroQol-5D: a simple alternative for measuring health-related quality of life in primary care]. *Aten Primaria*. 2001;28(6):425-430. doi:10.1016/s0212-6567(01)70406-4
228. Rautenberg T, Hodgkinson B, Zerwes U, et al. Meta-analysis of health state utility values measured by EuroQol 5-dimensions (EQ5D) questionnaire in Chinese women with breast cancer. *BMC Cancer*. 2022;22(1):52. Published 2022 Jan 10. doi:10.1186/s12885-021-09140-5
229. Catto JWF, Downing A, Mason S, et al. Quality of Life After Bladder Cancer: A Cross-sectional Survey of Patient-reported Outcomes. *Eur Urol*. 2021;79(5):621-632. doi:10.1016/j.eururo.2021.01.032
230. van de Beek M, van Steenoven I, Ramakers IHGB, et al. Trajectories and Determinants of Quality of Life in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2019;70(2):389-397. doi:10.3233/JAD-190041
231. International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM). Sets of Patient-Centered Outcome Measures. Disponible en: <https://www.ichom.org/patient-centered-outcome-measures/>. Consultado 16 Ene 2024.
232. Powers JH, Guerrero ML, Leidy NK, et al. Development of the Flu-PRO: a patient-reported outcome (PRO) instrument to evaluate symptoms of influenza. *BMC Infect Dis*. 2016;16:1. doi:10.1186/s12879-015-1330-0
233. Powers JH 3rd, Bacci ED, Guerrero ML, et al. Reliability, Validity, and Responsiveness of InFLUenza Patient-Reported Outcome (FLU-PRO©) Scores in Influenza-Positive Patients. *Value Health*. 2018;21(2):210-218. doi:10.1016/j.jval.2017.04.014

234. Vottero B, Rittenmeyer L. The hospitalised patients' experience of being in protective/source isolation: A systematic review of qualitative evidence. *JBI Libr Syst Rev.* 2012;10(16):935-976. doi:10.11124/01938924-201210160-00001
235. Siddiqui ZK, Conway SJ, Abusamaan M, et al. Patient isolation for infection control and patient experience. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40(2):194-199. doi:10.1017/ice.2018.324
236. Häyrynen K, Saranto K, Nykänen P. Definition, structure, content, use and impacts of electronic health records: a review of the research literature. *Int J Med Inform.* 2008;77(5):291-304. doi:10.1016/j.ijmedinf.2007.09.001
237. Safran C, Bloomrosen M, Hammond WE, et al. Toward a national framework for the secondary use of health data: an American Medical Informatics Association White Paper. *J Am Med Inform Assoc.* 2007;14(1):1-9. doi:10.1197/jamia.M2273
238. Kohane IS, Aronow BJ, Avillach P, et al. What Every Reader Should Know About Studies Using Electronic Health Record Data but May Be Afraid to Ask. *J Med Internet Res.* 2021;23(3):e22219. doi:10.2196/22219
239. Pedrera M, Garcia N, Rubio P, et al. Making EHRs Reusable: A Common Framework of Data Operations. *Stud Health Technol Inform.* 2021;287:129-133. doi:10.3233/SHTI210831
240. Proyecto STOP-Coronavirus. Disponible en: <https://imas12.es/blog/stop-coronavirus-nuevo-proyecto-clinico-llevado-a-cabo-en-el-instituto-i12-para-ofrecer-respuestas-integrales-a-la-covid-19/>. Consultado 10 Ene 2024.
241. Pedrera-Jimenez M, Garcia-Barrio N, Rubio-Mayo P, et al. Making EHRs Trustable: A Quality Analysis of EHR-Derived Datasets for COVID-19 Research. *Stud Health Technol Inform.* 2022;294:164-168. doi:10.3233/SHTI220430
242. Pedrera M, García N, Cruz J, Terriza A, López AE, Calvo F, Jiménez MJ, Blanco A, Roig G, Cruz, Bernal JL, Serrano P, Muñoz A. Detailed Clinical Models-based methodology for automatic generation of EHR-derived data applied to COVID-19. *Journal of Biomedical Informatics (Under review)*.
243. Organización Panamericana de la Salud. Determinantes sociales de la salud. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/determinantes-sociales-salud>. Consultado 15 Jun 2023.
244. Morelli V. Social Determinants of Health: An Overview for the Primary Care Provider. *Prim Care.* 2023;50(4):507-525. doi:10.1016/j.pop.2023.04.004
245. Proyecto de arquitectura de datos de salud para el aprendizaje, INFOBANCO. Disponible en: <https://cpisanidadcm.org/infobanco/>. Consultado 14 Ene 2024.
246. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction*, 2nd Edition. Springer; 2009. p 9-17.
247. Tukey JW. *Exploratory Data Analysis*. Pearson; 1977. p 79.
248. Kuhn M, Johnson K. *Applied Predictive Modeling*. Springer; 2013. p 19-26.
249. Shaman J, Karspeck A. Forecasting seasonal outbreaks of influenza. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(50):20425-20430. doi:10.1073/pnas.1208772109
250. Wesolowski A, Eagle N, Tatem AJ, et al. Quantifying the impact of human mobility on malaria. *Science.* 2012;338(6104):267-270. doi:10.1126/science.1223467
251. Russell SJ, Norvig P. *Artificial Intelligence: A Modern Approach*, 3rd Edition. Pearson; 2010. p 1-4, 802-806.

252. Okiyama S, Fukuda M, Sode M, et al. Examining the Use of an Artificial Intelligence Model to Diagnose Influenza: Development and Validation Study. *J Med Internet Res.* 2022;24(12):e38751. doi:10.2196/38751
253. Shaman J, Karspeck A, Yang W, et al. Real-time influenza forecasts during the 2012-2013 season. *Nat Commun.* 2013;4:2837. doi:10.1038/ncomms3837

Capítulo 10. ANEXOS



ANEXO 1. Artículos científicos enmarcados en el Plan de Investigación de la Tesis Doctoral, no incluidos en el apartado “Compendio de publicaciones”.

El epígrafe “Compendio de publicaciones” incluye tres artículos científicos que, ordenados cronológicamente, responden a los objetivos principales y secundarios establecidos para este trabajo. A continuación, se recogen dos publicaciones que, pese a su alineamiento total con el contenido de la memoria, no se incorporaron a este apartado específico para mantener un hilo conductor claro, centrar la discusión en los hallazgos más relevantes y simplificar la lectura del documento. En concreto, “*Impacto de la transmisión nosocomial del virus de la gripe en un hospital de agudos*” (Revista Española de Salud Pública, 2018), supuso el diagnóstico de situación sobre el que se construyó la hipótesis de la Tesis Doctoral. “*Transmisión nosocomial comparada de los virus gripales*” (Medicina Clínica, 2020), incidió en un aspecto muy concreto, el impacto y las características diferenciales de la transmisión nosocomial de la gripe A y B.

Título	Impacto de la transmisión nosocomial del virus de la gripe en un hospital de agudos.
Autores	Mendoza-García JL, Quirós-González V , Jiménez-Rodríguez M, Haro-Pérez A, Gutiérrez Zufiaurre MN, Rodríguez-Pérez P.
Revista (Editorial)	Revista Española de Salud Pública (Ministerio de Sanidad)
Fecha de publicación	Agosto, 2018.
Paginación	Volumen: 92; Páginas: e1-e7
Factor de impacto en año de publicación	0,6
PubMed ID	30089771

Título	Transmisión nosocomial comparada de los virus gripales.
Autores	Quirós González V , Rodríguez-Pérez P, Eiros Bouza JM.
Revista (Editorial)	Medicina Clínica (Elsevier)
Fecha de publicación	Abril, 2020.
Paginación	Volumen: 154; Número: 7; Páginas: 282–286
Factor de impacto en año de publicación	1,7
DOI	10.1016/j.medcli.2019.03.014
PubMed ID	31196665

ANEXO 2. Otras contribuciones científicas de interés.

El presente anexo enumera elementos relevantes de la experiencia científica del doctorando, coincidentes temporalmente con la permanencia en el Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias de la Salud de la Universidad de Valladolid, no mencionados con anterioridad y que incorporaron aprendizajes obtenidos en el proyecto de investigación descrito en esta memoria.

Proyectos de I+D+i financiados en convocatorias competitivas de Administraciones o entidades públicas y privadas

- Nombre del proyecto: Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y Tecnología (IMPACT) - Área Ciencia de Datos (Exp: IMP/00019). Grado de contribución: Investigador. Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III. Cuantía total: 7.240.000€.

Propiedad industrial e intelectual

- Título propiedad industrial registrada: H12O COVID-19 Observations Archetypes. Inventores/autores/obtentores: **Víctor Quirós González**; Miguel Pedrera Jiménez; Noelia García Barrio; Jaime Cruz Rojo; Ana Isabel Terriza; Elena Ana López; Fernando Calvo; María Jesús Jiménez; Alvar Javier Blanco; Gustavo Roig; Juan Luis Cruz Bermúdez; José Luis Bernal Sobrino; Pablo Serrano Balazote; Adolfo Muñoz Carrero. Entidad titular de derechos: Fundación Investigación Biomédica Hospital 12 de Octubre. Nº de solicitud: ID Creative Commons 2102196969593. Fecha de registro: 19/02/2021.

Publicaciones, documentos científicos y técnicos

- **Libro o monografía científica:** **Víctor Quirós González**, Marcos Alonso García, Toni Soriano Colomé, Leyre Rodríguez Leal, Antonio Martín Conejero. Manual Medicina Preventiva. 12ª Ed. Manual CTO de Medicina y Cirugía. CTO EDITORIAL, S.L., 2022. ISBN 978-84-19338-33-4.
- **Libro o monografía científica:** Antonio Martín Conejero, **Víctor Quirós González**, Toni Soriano Colomé, Marcos Alonso García, Leyre Rodríguez Leal. Manual Estadística y Epidemiología. 12ª Ed. Manual CTO de Medicina y Cirugía. CTO EDITORIAL, S.L, 2021. ISBN 978-84-18866-15-9.
- **Libro o monografía científica:** **Víctor Quirós González**, Marcos Alonso García, Antonio Martín Conejero. Manual CTO Metodología básica de la investigación. CTO EDITORIAL, S.L., 2019. ISBN 978-84-17311-10-0.
- **Artículo científico:** **Quirós-González, V.**, Rubio, R., Pulido, F., Rial-Crestelo, D., Martín-Jurado, C., Hernández-Ros, M. Á., López-Jiménez, E. A., Ferrari, J. M., Caro-Teller, J. M.,

- Pinar, Ó., Pedrera-Jiménez, M., García-Barrio, N., Serrano, P., & Bernal, J. L. (2023). Healthcare outcomes in patients with HIV infection at a tertiary hospital during the COVID-19 pandemic. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 41(3), 149–154. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.07.013>.
- **Artículo científico:** Pedrera-Jimenez, M., Garcia-Barrio, N., Hernandez-Ibarburu, G., Baselga, B., Blanco, A., Calvo-Boyero, F., Gutierrez-Sacristan, A., **Quiros, V.**, Cruz-Bermudez, J. L., Bernal, J. L., Meloni, L., Perez-Rey, D., Palchuk, M., Kohane, I., & Serrano, P. (2022). Building an i2b2-Based Population Repository for COVID-19 Research. *Studies in health technology and informatics*, 294, 287–291. <https://doi.org/10.3233/SHTI220460>.
 - **Artículo científico:** Pedrera-Jimenez, M., Garcia-Barrio, N., Rubio-Mayo, P., Maestro, G., Lalueza, A., Garcia-Reyne, A., Zamorro, M. J., Pons, A., Sanchez-Martin, M. J., Cruz-Rojo, J., **Quiros, V.**, Aguado, J. M., Cruz-Bermudez, J. L., Bernal, J. L., Merson, L., Lumbreras, C., & Serrano, P. (2022). Making EHRs Trustable: A Quality Analysis of EHR-Derived Datasets for COVID-19 Research. *Studies in health technology and informatics*, 294, 164–168. <https://doi.org/10.3233/SHTI220430>.
 - **Artículo científico:** **Quirós-González, V.**, Bueno, I., Goñi-Echeverría, C., García-Barrio, N., Del Oro, M., Ortega-Torres, C., Martín-Jurado, C., Pavón-Muñoz, A. L., Hernández, M., Ruiz-Burgos, S., Ruiz-Morandy, M., Pedrera, M., Serrano, P., & Bernal, J. L. (2022). ¿Qué hay del efecto fin de semana? Impacto del día de ingreso sobre la mortalidad intrahospitalaria, la duración de la estancia y el coste de la hospitalización [What about the weekend effect? Impact of the day of admission on in-hospital mortality, length of stay and cost of hospitalization]. *Journal of healthcare quality research*, 37(6), 366–373. <https://doi.org/10.1016/j.ihqr.2022.04.002>.
 - **Artículo científico:** Ayala, A., Rodríguez-Blázquez, C., Calderón-Larrañaga, A., Beridze, G., Teixeira, L., Araújo, L., Rojo-Pérez, F., Fernández-Mayoralas, G., Rodríguez-Rodríguez, V., **Quirós-González, V.**, Zorrilla-Muñoz, V., Agulló-Tomás, M. S., Ribeiro, O., & Forjaz, M. J. (2021). Influence of Active and Healthy Ageing on Quality of Life Changes: Insights from the Comparison of Three European Countries. *International journal of environmental research and public health*, 18(8), 4152. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084152>.
 - **Artículo científico:** Pedrera, M., Garcia, N., Blanco, A., Terriza, A. I., Cruz, J., Lopez, E. A., Calvo, F., Jimenez, M. J., Gonzalez, P., **Quiros, V.**, Cruz, J. L., Bernal, J. L., & Serrano, P. (2021). Use of EHRs in a Tertiary Hospital During COVID-19 Pandemic: A Multi-Purpose Approach Based on Standards. *Studies in health technology and informatics*, 281, 28–32. <https://doi.org/10.3233/SHTI210114>.
 - **Publicación de carácter divulgativo:** **Víctor Quirós González**, José Ángel Maderuelo Fernández. Perlas en seguridad del paciente. Sano y salvo blog. 22/01/2020. Disponible en: <https://sano-y-salvo.blogspot.com/2020/01/perlas-de-seguridad-del-paciente.html>

- **Publicación de carácter divulgativo:** José Ángel Maderuelo Fernández, **Víctor Quirós González**. Prevalencia, gravedad y naturaleza de los daños evitables al paciente en diferentes ámbitos de la atención sanitaria: revisión sistemática y metaanálisis. Sano y salvo blog. 06/08/2019. Disponible en: <https://sano-y-salvo.blogspot.com/2019/08/prevalencia-gravedad-y-naturaleza-de.html>.
- **Publicación de carácter divulgativo:** **Víctor Quirós González**. Vuelve a casa por Navidad: la Gripe. EspañaHealthy. Servicios de Atención Médica Integral XXI, SL (SAMI XXI), 02/02/2018. ISSN 2386-8813.

Selección de trabajos presentados en jornadas y congresos nacionales e internacionales

- Pedrera, M., García, N., Díaz, AJ., Díaz, C., Díez, B., Da Silvia, Y., García, MT., Bartolomé, MS., Jiménez, J., Estévez, C., **Quirós-González, V.**, Cruz, JL., Bernal, JL., Serrano-Balazote, P. INFOBANCO: Standardized platform for management, semantic interoperability, and transparent reuse of EHRs. Joint EIT Health Germany-Switzerland and EIT Health Spain. Mannheim, Alemania. 17/11/2022.
- Rubio, P., García, N., **Quirós-González, V.**, Cruz, J., Cruz, JL., Bernal, JL., Serrano-Balazote, P., Pedrera, M. Análisis de calidad de bases de datos de investigación obtenidas desde la HCE. Prueba de concepto. XXV Congreso Nacional de Informática de la Salud - Inforsalud 2022. Madrid, Comunidad de Madrid, España. 22/03/2022.
- García, N., Pedrera, M, Cruz, J., Martín, J., Ferrete, E., Terriza, A., **Quirós-González, V.**, Bernal, JL., Serrano-Balazote, P. Cohort identification strategy in the Electronic Health Record: combined use of SNOMED CT and ICD-11. SNOMED CT Expo 2021. Virtual Conference. 28/10/2021.
- **Quirós-González, V.**, Eiros, JM., Jiménez-Rodríguez, M., Benito-López, VE., Martín-Monteagudo, S., Haro-Pérez, AM. Impacto y transmisibilidad en adultos de infecciones agudas por virus respiratorios. XX Congreso Nacional y IX Internacional de la SEMPSPH. Madrid, Comunidad de Madrid, España. 16/10/2019.
- **Quirós-González, V.**, Haro-Pérez, AM., Maderuelo-Fernández, JA., Jiménez-Rodríguez, M., Benito-López, VE., Eiros, JM. Coberturas de vacunación en adultos hospitalizados con gripe. X Congreso Asociación Española de Vacunología. Oviedo, Principado de Asturias, España. 03/10/2019.
- **Quirós-González, V.**, Haro-Pérez, AM., García, I., Benito-López, VE., Abreu, J., Puerta, A., Jiménez-Rodríguez, M., Milian, L., Pose-Arufe, A., Lorenzo, HM., Pendones, J., Rodríguez, P. Vigilancia de los microorganismos de relevancia epidemiológica en un hospital de alta complejidad. XXIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciones y Microbiología Clínica. Madrid, Comunidad de Madrid, España. 23/05/2019.
- **Quirós-González, V.**, Haro-Pérez, AM., Jiménez-Rodríguez, M., Mendoza-García, JL., Pose-Arufe, A., Rodríguez, P. Alertas informáticas para el control de microorganismos

resistentes de ida y vuelta. XXXVI Congreso de la Sociedad Española de Calidad Asistencial. Burgos, Castilla y León, España. 17/10/2019.

- **Quirós-González, V.**, Jiménez-Rodríguez, M., Haro-Pérez, AM., Mendoza-García, JL., Rodríguez, P., Eiros, JM. El enemigo silencioso: combatiendo la gripe nosocomial a través de un sistema de vigilancia en tiempo real. XXXVI Congreso de la Sociedad Española de Calidad Asistencial. Burgos, Castilla y León, España. 17/10/2019.
- Calvo, L., **Quirós-González, V.**, Haro-Pérez, AM., Maderuelo, JA., Jiménez-Rodríguez, M., Eiros, JM. Vacunación antigripal: seguridad del paciente entre niveles asistenciales. XII Jornada de Seguridad del Paciente en Atención Primaria. Málaga, Andalucía, España. 14/06/2019.

ANEXO 3. Reconocimiento a la contribución y colaboración en la red ISARIC (International Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium).

Como se describió en la Discusión de este trabajo, la madurez adquirida a partir de la implementación del sistema de vigilancia de gripe en tiempo real, permitió durante la pandemia COVID-19 alcanzar importantes hitos, como la participación en la federación de redes de investigación clínica ISARIC. A continuación, se muestran los documentos de agradecimiento por la inclusión en este consorcio de datos procedentes de 10.000 pacientes desde un único hospital español, con una abundante producción científica asociada que contribuyó a una mejor y más rápida respuesta a esta alerta epidemiológica.





**PANDEMIC SCIENCES
INSTITUTE (PSI)**
Forging a safer world through science



ISARIC, Pandemic Sciences Institute,
Nuffield Department of Medicine,
University of Oxford,
Oxford, UK

12 May 2023

RE: In recognition of your collaboration and contribution

Dear Víctor Quirós González,

The International Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium (ISARIC) was established to generate and disseminate clinical research evidence, whenever and wherever infectious diseases outbreaks occur or are a threat. On behalf of the global network of ISARIC partners, staff and funders, we are writing to recognise your significant contribution to COVID-19 research. As a contributor to the ISARIC COVID-19 Data Platform, you have built and utilised a resource that has generated evidence to inform better patient management and public health policy to mitigate the impact of the pandemic.

Your specific contributions resulted in the inclusion of data from 10,000 patients from the Hospital 12 de Octubre, Spain, in the database. To date, these data and your effort generated the ISARIC collaborative manuscripts below on which you are credited as an author or a cited collaborator. This collection will continue to grow as further outputs are in progress.

This remarkable global effort, executed in the challenging conditions of the pandemic, has demonstrated the power of collaborative science. We are grateful for your hard work, expertise, and collaboration. In addition to informing a better response to the COVID-19 pandemic, the outputs and impacts of your contribution have strengthened a network of global partners who will continue to promote equitable collaboration to improve outbreak research in the future. We look forward to continued collaboration with you and your team.

Sincerely,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Peter Horby".

Professor Sir Peter Horby
Executive Director, ISARIC

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Laura Merson".

Laura Merson
Head of Data, ISARIC

ISARIC collaborative manuscripts you have contributed to:

1. The value of open-source clinical science in pandemic response: lessons from ISARIC. Published in *The Lancet Infectious Diseases*, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00565-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00565-X)
2. Ten months of temporal variation in the clinical journey of hospitalised patients with COVID-19: An observational cohort. Published in *eLife*, 2021. <https://doi.org/10.7554/eLife.70970>
3. Association of body mass index with COVID-19 related in-hospital death. Published in *Clinical Nutrition*, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.01.017>
4. Use of an extended KDIGO definition to diagnose acute kidney injury in patients with COVID-19: A multinational study using the ISARIC–WHO clinical characterisation protocol. Published in *PLOS Medicine*, 2022. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003969>
5. ISARIC-COVID-19 dataset: A Prospective, Standardized, Global Dataset of Patients Hospitalized with COVID-19. Published in *Scientific Data*, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41597-022-01534-9>
6. Symptom-based case definitions for COVID-19: time and geographical variations for detection at hospital admission among 260,000 patients. Published in *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2022. <https://doi.org/10.1111/irv.13039>
7. Respiratory support in patients with severe COVID-19 in the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection (ISARIC) COVID-19 study: a prospective, multinational, observational study. Published in *Critical Care*, 2022. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04155-1>
8. Neurological manifestations of COVID-19 in adults and children. Published in *Brain*, 2023. <https://doi.org/10.1093/brain/awac332>
9. Paediatric COVID-19 mortality: a database analysis of the impact of health resource disparity. Published in *BMJ Paediatrics Open*, 2022. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2022-001657>
10. Characteristics and outcomes of an international cohort of 600000 hospitalized patients with COVID-19. Published in *International Journal of Epidemiology*, 2023. <https://doi.org/10.1093/ije/dyad012>

