



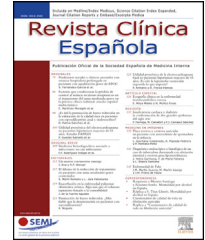
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

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



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL BREVE

Desempeño de la definición de caso sospechoso de influenza antes y durante la pandemia por COVID-19

E. Murillo-Zamora^a y C.M. Hernández-Suárez^{b,*}

^a Departamento de Epidemiología, Unidad de Medicina Familiar No. 19, Instituto Mexicano del Seguro Social, Colima, México

^b Facultad de Ciencias, Universidad de Colima, Colima, México

Recibido el 17 de agosto de 2020; aceptado el 13 de septiembre de 2020

Disponible en Internet el 1 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Influenza;
COVID-19;
Pandemias;
Curva de ROC;
México

Resumen

Objetivos: Este estudio tuvo como objetivo evaluar el desempeño, antes y durante la pandemia de la COVID-19, de la definición de caso de sospecha de influenza en la vigilancia comunitaria en México.

Métodos: Se llevó a cabo un análisis transversal de un estudio de cohorte y, con el fin de confirmar o descartar la infección por virus influenza, se analizaron los casos que cumplían con los criterios de caso sospechoso ($n = 20.511$) y con evidencia concluyente de laboratorio (reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa en tiempo real).

Resultados: Se documentaron una alta sensibilidad y una discreta especificidad, que posteriormente disminuyó, así como su precisión diagnóstica, durante el brote de la COVID-19. Sin embargo, no se observaron diferencias en el área bajo la curva de características operativas del receptor entre los períodos analizados.

Conclusión: La definición de caso evaluada sigue siendo una alternativa rentable para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de los medicamentos antivirales específicos contra la influenza, incluso durante el brote mundial de COVID-19.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Influenza;
COVID-19;
Pandemics;
ROC Curve;
Mexico

Performance of the case definition of suspected influenza before and during the COVID-19 pandemic

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate the performance, before and during the COVID-19 pandemic, of the case definition of suspected influenza used in community surveillance in Mexico.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlosmh@mac.com (C. Hernández-Suárez).

Methods: A cross-sectional analysis of a cohort study was performed and cases that met the suspected case criteria (n = 20,511) and that had laboratory-conclusive evidence (quantitative real-time polymerase chain reaction) to confirm or discard influenza virus infection, were analysed.

Results: A high sensitivity and modest specificity were documented, which later decreased during the COVID-19 outbreak, as well as its diagnostic accuracy. However, no significant differences were observed in the area under the receiver operating characteristics curve among the analysed periods.

Conclusion: The evaluated case definition remains to be a cost-effective alternative for identifying patients who may benefit from influenza-specific antiviral drugs, even during the global COVID-19 outbreak.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Antecedentes

A pesar de los esfuerzos de vacunación, la carga relacionada con la influenza en el mundo sigue siendo alta¹.

En el hemisferio norte, los casos estacionales comienzan en octubre y terminan en mayo². Las definiciones de caso sospechoso de influenza utilizadas en los programas de vigilancia nacionales y regionales suelen diferir de las recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En México y según estándares normativos³, la definición de caso en pacientes de cinco o más años incluye la presencia de fiebre (38 °C o superior), dolor de cabeza y tos, acompañados de por lo menos dos síntomas: rinorrea, coriza, artritis, artralgia, mialgia, postración, odinofagia, dolor torácico, dolor abdominal, congestión nasal o diarrea. La fiebre no es un síntoma esencial entre los pacientes de mayor edad (65 o más años).

Los casos que cumplen los criterios se clasifican como enfermedad tipo influenza (ETI) o infección respiratoria aguda grave (IRAG) si se presentan síntomas sistémicos o de decaimiento. Esta definición comparte muchas similitudes a la propuesta por el *Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe* (GROG, acrónimo en francés)⁴, que ha mostrado un buen desempeño en la vigilancia comunitaria de la influenza⁵.

En México, los primeros casos de transmisión comunitaria registrados de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) debido al síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) fueron a finales de febrero de 2020⁶. Aproximadamente tres meses después, se habían registrado a nivel nacional alrededor de 75 mil casos y 8 mil fallecidos⁷.

Dado que los casos sospechosos de la COVID-19 y de influenza comparten similitudes clínicas⁸, la identificación de estos últimos, que pueden beneficiarse del empleo de los inhibidores de la neuroaminidasa (NAI)⁹, puede ser un desafío en entornos sanitarios con limitaciones.

Nuestro objetivo fue evaluar el desempeño, antes y durante la pandemia de la COVID-19 en México, de la definición de caso de influenza. Analizamos dos campañas

consecutivas de influenza estacional (2018-2020) para beneficiarnos de un marco temporal más amplio.

Métodos

Realizamos un análisis transversal de un estudio de cohorte retrospectivo a nivel nacional. Se eligieron los casos sospechosos de influenza en individuos de cinco o más años, registrados durante dos estaciones consecutivas (2018-2020) en un sistema normativo para la vigilancia epidemiológica de enfermedades respiratorias virales (SISVER) y que, posteriormente, fueron confirmados o descartados como casos de infección por el virus de la influenza.

Los análisis de la reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa en tiempo real (*qRT-PCR*; *SuperScript® III Platinum® One-step RT-qPCR System*) se llevaron a cabo sobre muestras clínicas (hisopado nasofaríngeo o nasal profundo). Con anterioridad, se publicó una descripción detallada de los métodos de laboratorio empleados en el Instituto Mexicano del Seguro Social¹⁰.

La evaluación del desempeño de la definición de caso sospechoso de influenza se llevó a cabo en términos de sensibilidad, especificidad, precisión e índice de verosimilitud (IV + / -). Se obtuvieron estimadores estratificados por edad (5-9; 10-19; 20-44; 45-64 y 65 años o más) y tiempo (de acuerdo con la aparición de los síntomas: octubre de 2018 a febrero de 2019; marzo de 2019 a abril de 2019; octubre de 2019 a febrero de 2020; marzo de 2020 a abril de 2020). El período pandémico fue el cuarto. También se calculó el área bajo la curva de las características operativas del receptor (AUROC) y el 95% de intervalo de confianza (IC).

Este estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética en Investigación en Salud (601) del IMSS (R-2020-601-015).

Resultados

Se analizaron los datos de 20.511 casos. La prevalencia general de influenza confirmada por laboratorio en la muestra del estudio fue del 38,8% (n = 7.955). La [tabla 1](#) resume las estimaciones. La prevalencia en el laboratorio de positivos

Tabla 1 Desempeño de la definición de caso sospechoso de influenza, México 2018-2020

Edad	n	Prevalencia	Estimación (95% intervalo de confianza)						iv+	iv-
			Sensibilidad		Especificidad		Precisión			
Período 1 (octubre 2018-febrero 2019)										
5-9	626	59,3	91,1	(88,9-93,3)	16,5	(13,6-19,4)	60,7	(56,9-64,5)	1,091	0,540
10-19	539	49,5	92,1	(89,9-94,4)	12,9	(10,0-15,7)	52,1	(47,9-56,3)	1,057	0,611
20-44	4.159	38,6	94,1	(93,4-94,8)	8,6	(7,8-9,5)	41,6	(40,1-43,1)	1,029	0,688
45-64	2.806	33,8	91,1	(90,1-92,2)	9,5	(8,4-10,6)	37,1	(35,3-38,8)	1,007	0,932
65 +	2.001	15,9	87,4	(86,0-88,9)	14,8	(13,2-16,4)	26,3	(24,4-28,3)	1,026	0,850
Todos	10.131	34,6	92,2	(91,7-92,7)	10,9	(10,3-11,5)	39,1	(38,1-40,0)	1,035	0,713
Período 2 (marzo 2019-abril 2019)										
5-9	214	65,4	92,9	(89,4-96,3)	13,5	(8,9-18,1)	65,4	(59,1-71,8)	1,074	0,529
10-19	224	63,0	93,6	(90,4-96,8)	10,8	(6,8-14,9)	63,0	(56,6-69,3)	1,050	0,589
20-44	841	40,8	96,8	(95,6-98,0)	9,4	(7,5-11,4)	45,1	(41,7-48,4)	1,069	0,340
45-64	515	28,2	93,8	(91,7-95,9)	8,7	(6,2-11,1)	32,6	(28,6-36,7)	1,027	0,718
65 +	440	15,0	86,4	(83,2-89,6)	11,2	(8,3-14,2)	22,5	(18,6-26,4)	0,973	1,214
Todos	2.234	37,4	91,4	(90,2-92,5)	9,8	(7,3-12,2)	41,2	(39,2-43,4)	1,109	0,490
Período 3 (octubre 2019-febrero 2020)										
5-9	489	65,0	89,3	(86,6-92,0)	13,5	(10,4-16,5)	62,8	(58,5-67,1)	1,032	0,795
10-19	519	61,5	91,9	(89,5-94,2)	8,5	(6,1-10,9)	59,7	(55,5-63,9)	1,004	0,959
20-44	3.044	53,9	95,1	(94,4-95,9)	7,1	(6,2-8,0)	54,6	(52,8-56,3)	1,024	0,690
45-64	1.666	38,9	93,7	(92,5-94,8)	10,0	(8,6-11,5)	42,6	(40,2-44,9)	1,041	0,632
65 +	1.094	24,0	90,5	(88,7-92,2)	11,5	(9,6-13,4)	30,4	(27,7-33,2)	1,023	0,827
Todos	6.812	46,8	93,5	(93,0-94,1)	9,3	(8,6-10,0)	48,7	(47,6-49,9)	1,031	0,695
Período 4 (marzo 2020-abril 2020)										
5-9	79	63,3	94,0	(88,8-99,2)	20,7	(11,8-29,6)	67,1	(56,7-77,4)	1,185	0,290
10-19	81	50,6	95,1	(90,4-99,8)	15,0	(7,2-22,8)	55,6	(44,7-66,4)	1,119	0,325
20-44	736	34,9	92,2	(90,3-94,2)	10,7	(8,4-12,9)	39,1	(35,6-42,7)	1,032	0,731
45-64	249	21,7	92,6	(89,3-95,8)	11,3	(7,4-15,2)	28,9	(23,3-34,5)	1,044	0,657
65 +	189	13,2	92,0	(88,1-95,9)	15,9	(10,6-21,1)	25,9	(19,7-32,2)	1,093	0,505
Todos	1.334	32,0	92,7	(91,3-94,1)	12,2	(10,5-14,0)	38,0	(35,4-40,6)	1,057	0,593

iv: índice de verosimilitud.

de influenza fue menor entre los ancianos, particularmente durante el período de la pandemia (65 + años; 13,2%). La sensibilidad media de la definición de caso fue alta en todos los grupos de edad y la última estimación general (92,7; 95% IC 91,3-94,1) fue parecida a la del período previo ($p = 0,274$).

La especificidad general calculada durante el período de la pandemia fue del 12,2% (95% IC 10,5-14,0) y mayor a la estimada del período tres ($p = 0,001$), aunque menor a la estimada entre marzo-abril de 2019 ($p < 0,001$). La precisión del diagnóstico pasó del 48,7% al 38,0% (disminución del 22%; $p < 0,001$) en los períodos tres y cuatro, respectivamente, y fue similar a la precisión del período uno ($p = 0,459$).

En la [figura 1](#) está representada la AUROC y osciló desde 0,544 (95% IC 0,533-0,556) hasta 0,607 (95% IC 0,586-0,628). No se registraron diferencias significativas entre los períodos previos y los períodos durante la pandemia ($p = 0,855$).

Discusión

Este estudio evaluó el desempeño de la definición de caso de influenza tomando como base una cohorte y normativa nacional de influenza. Nuestros resultados no sugieren

cambios significativos en los parámetros evaluados antes y durante la pandemia de COVID-19.

El estudio cuenta con varias fortalezas e incluye: a) la infección por virus influenza fue confirmada mediante el análisis qRT-PCR, que es el patrón de oro; b) la base de datos incluyó casos procedentes de todos los grupos de edad, y c) se dispuso de datos de los virus influenza A y B.

La identificación de la infección por el virus influenza puede ayudar a los proveedores de atención médica a determinar estrategias óptimas para prevenir o tratar la gripe, incluido el uso de medicamentos antivirales. Dichas intervenciones también reducen la diseminación de la influenza¹¹.

Actualmente se utilizan en todo el mundo diferentes definiciones de casos sospechosos de influenza e incluyen, entre otras, las propuestas por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)¹¹, la OMS¹² y el GROG¹³. Todas ellas tienen un desempeño parecido en la detección de casos positivos de laboratorio, y su sensibilidad y especificidad oscilan entre el 90 y el 96% y desde el 7 al 21%, respectivamente⁵. Los AUROC calculados utilizando cualquiera de estas clasificaciones son similares a los estimados en nuestro estudio ($\approx 0,550$).

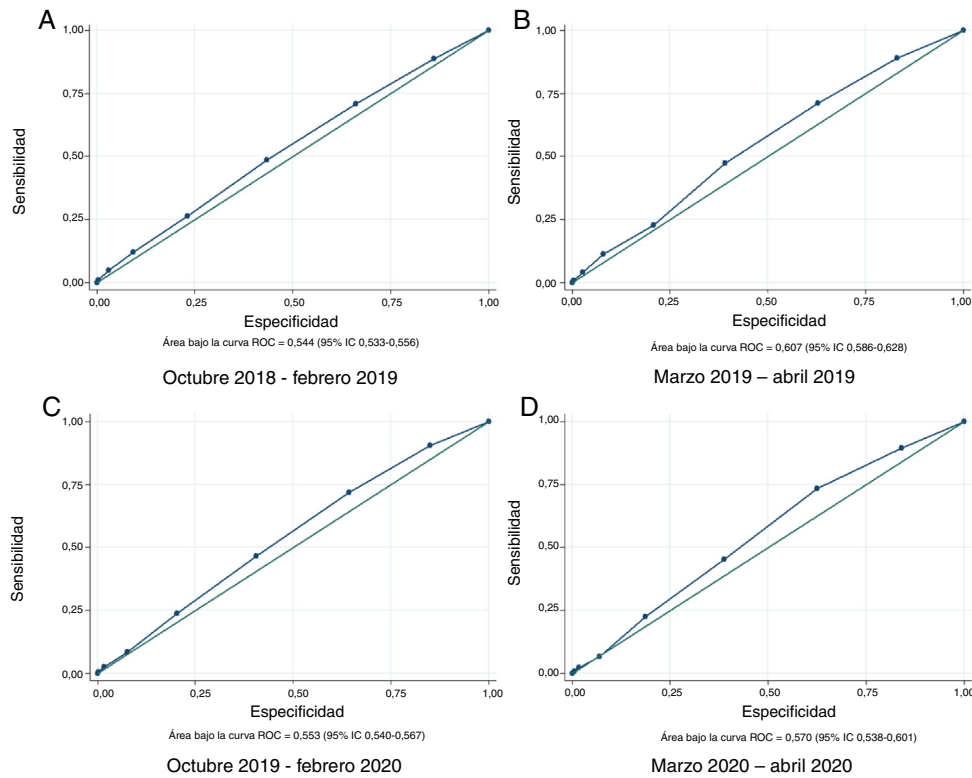


Figura 1 Área bajo la curva de las características operativas del receptor (AUROC) y el 95% de intervalo de confianza (IC) de la definición de caso sospechoso de influenza (México 2018-2020).

Nota: No se documentaron diferencias significativas entre la prepandemia (A-C) y durante la pandemia (D). Períodos ($p = 0,855$).

En otro estudio publicado recientemente¹⁴ no se encontraron diferencias en el desempeño de la definición de caso o en los síntomas en los casos de influenza según el tipo de virus. Los subtipos de virus de influenza identificados fueron ($n = 7.955$): A/H1N1, 57%; B/Victoria, 17%; A/H3, 16%; B/Yamagata, 9% y B no identificado, 1%.

Se ha demostrado que la vacunación contra la influenza estacional es rentable en su prevención¹⁵; sin embargo, entre los mexicanos se han registrado bajas tasas de aceptación, incluso en grupos de alto riesgo (ancianos, alrededor del 56%)¹⁶. La cobertura de vacunación entre las personas en edad productiva es aún menor (20%)¹⁷.

Se deben citar las limitaciones potenciales del estudio. Durante marzo de 2020, aproximadamente el 16% de los casos que cumplían los criterios ETI/IRAG se confirmaron (qRT-PCR) como COVID-19 por SARS-CoV-2. En abril de 2020, esta proporción llegó al 50% junto con el crecimiento epidémico. No obstante, consideramos que nuestros hallazgos son válidos para identificar los casos que pueden beneficiarse del uso de los inhibidores de la neuraminidasa, ya que en México sigue siendo alta la carga asociada a la influenza¹⁸.

Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que la definición de caso sospechoso utilizada en las campañas de vigilancia de la influenza tiene un buen desempeño, incluso durante la pandemia de la COVID-19. Por tanto, se puede usar esta definición en la

identificación de los pacientes que puedan beneficiarse de un acceso temprano a los inhibidores de la neuraminidasa. El uso oportuno de los fármacos antivirales, acompañado del fomento de la inmunización, puede reducir la carga social y económica de la influenza.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Newman LP, Bhat N, Fleming JA, Neuzil KM. Global influenza seasonality to inform country-level vaccine programs: an analysis of WHO FluNet influenza surveillance data between 2011 and 2016. *PLoS One*. 2018;13:e0193263, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0193263>.
2. Jones N. How coronavirus lockdowns stopped flu in its tracks. *Nature*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/d41586-020-01538-8>. Disponible en <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01538-8>.
3. Dirección General de Epidemiología de México. Manual para la vigilancia epidemiológica de influenza. 2020. Disponible en <https://www.gob.mx/salud/documentos/manuales-para-la-vigilancia-epidemiologica-102563>.
4. Levy-Bruhl D, Vaux S, Influenza A (H1N1)v investigation teams. Modified surveillance of influenza A(H1N1)v virus infections in France. *Euro Surveill*. 2009;14:19276, <http://dx.doi.org/10.2807/ese.14.29.19276-en>.
5. Casalegno J-S, Eibach D, Valette M, Enouf V, Daviaud I, Behillil S, et al. Performance of influenza case definitions for influenza

- community surveillance: based on the French influenza surveillance network GROG, 2009-2014. *Euro Surveill.* 2017;22, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.14.30504>.
6. Secretaría de Salud de México. Nuevo coronavirus en el mundo (COVID-19): Comunicado técnico diario. 28 de febrero de 2020. 2020. Disponible en https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/538453/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2020.02.28.pdf.
 7. Secretaría de Salud de México. COVID-19: Información general. 2020. Disponible en <https://coronavirus.gob.mx/datos/>.
 8. World Health Organization, Pan American Health Organization. Similarities and differences - COVID-19 and influenza. 2020. Disponible en <https://www.paho.org/hq/index.php> Accessed on May 24, 2020.
 9. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess.* 2016;20, <http://dx.doi.org/10.3310/hta20420>.
 10. Fernandes-Matano L, Monroy-Muñoz I, Bermúdez de León M, Leal-Herrera YA, Palomec-Nava ID, Ruíz-Pacheco JA, et al. Analysis of influenza data generated by four epidemiological surveillance laboratories in Mexico 2010-2016. *Epidemiol Infect.* 2019;147, <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268819000694>.
 11. Bud A, Blanton L, Grohskopf L, Campbell A, Dugan V, Wentworth DE, et al. Influenza. En: *Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases.* USA: Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
 12. World Health Organization. WHO surveillance case definitions for ILI and SARI. 2014. Disponible en https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/ili_sari_surveillance_case_definition/en/January.
 13. Aguilera JF, Paget WJ, Mosnier A, Heijnen ML, Uphoff H, Van der Velden J, et al. Heterogeneous case definitions used for the surveillance of influenza in Europe. *Eur J Epidemiol.* 2003;18:751-4, <http://dx.doi.org/10.1023/a:1025337616327>.
 14. Domínguez À, Soldevila N, Torner N, Martínez A, Godoy P, Rius C, et al. Usefulness of clinical definitions of influenza for public health surveillance purposes. *Viruses.* 2020;12:95, <http://dx.doi.org/10.3390/v12010095>.
 15. Yang K-C, Hung H-F, Chen M-K, Chen SL-S, Fann JC-Y, Chiu SY-H, et al. Cost-effectiveness analysis of universal influenza vaccination: application of the susceptible-infectious-complication-recovery model. *Int J Infect Dis.* 2018;73:102-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2018.05.024>.
 16. Trejo-Valdivia B, Mendoza-Alvarado LR, Palma-Coca O, Hernández-Ávila M, Téllez-Rojo Solís MM. Encuesta Nacional de Cobertura de Vacunación (influenza, neumococo y tétanos) en Adultos Mayres de 60 años en México. *Salud Publica Mex.* 2012;54:39-46, <http://dx.doi.org/10.1590/s0036-36342012000100006>.
 17. Ejebe IH, Zhang X, Rangel MG, Martínez-Donate AP. Seasonal influenza vaccination among Mexican migrants traveling through the Mexico-US border region. *Prev Med.* 2015;71:57-60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2014.12.004>.
 18. Murillo-Zamora E, Mendoza-Cano O, Delgado-Enciso I, Guzmán-Esquivel J. National retrospective cohort study to identify risk factors for in-hospital 30-day lethality in laboratory-confirmed cases of influenza. *Rev Clin Esp.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.016>.