



Artículo de investigación

Comparación del rendimiento diagnóstico clínico versus la prueba rápida durante dos temporadas de influenza

Gabriel Mauricio Morales-Cadena,* Mariana Gabriela Fonseca-Chávez,‡
Benjamín Valente-Acosta,§ Jacqueline Ashanti García-Ramírez,||
Thalía Rodríguez-Baca||

* Profesor titular del curso de postgrado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad la Salle. Hospital Español de México. Ciudad de México.

‡ Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad la Salle. Hospital Español de México. Ciudad de México.

§ Servicio de Medicina Interna, Centro Médico ABC (*The American British Cowdray Medical Center*). Ciudad de México.

|| Alumno del curso de postgrado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad la Salle. Hospital Español de México. Ciudad de México.

RESUMEN

Introducción: Una reflexión de la pandemia de influenza en 2009 es la prioridad de la prescripción temprana de los antivirales, previniendo el uso injustificado de antibióticos. **Objetivo:** Describir la sintomatología que se asocia más al diagnóstico definitivo de influenza y comparar el rendimiento del diagnóstico clínico contra el diagnóstico arrojado por la prueba rápida. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y analítico. Se incluyeron pacientes con diagnóstico presuntivo de influenza admitidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Español de México en dos temporadas consecutivas que van de octubre de 2016 a marzo de 2017 y de octubre de 2017 a marzo de 2018. Se formaron dos grupos: pacientes con PCR positiva (grupo A) y pacientes con PCR negativa (grupo B). **Resultados:** Se obtuvo un total de 857 pacientes con diagnóstico presuntivo clínico de influenza, de los cuales 537 se confirmaron con influenza por PCR (grupo A) y 320 fueron negativos para dicha prueba (grupo B). El síndrome conformado por tos, fiebre, rinorrea y artralgias tiene una especificidad de 92.2% en comparación con la prueba rápida de 99.1%. **Conclusiones:** El síndrome caracterizado por tos, fiebre, rinorrea, artralgias presentes durante los meses invernales tiene una alta especificidad para infección por el virus de la influenza.

Palabras clave: Influenza, reacción en cadena de polimerasa, prueba rápida, antiviral, especificidad.

Comparison of clinical diagnostic performance versus the rapid test during two seasons of influenza

ABSTRACT

Introduction: One of the reflections of the influenza pandemic in 2009 is the priority of the early prescription of antivirals, preventing the unjustified use of antibiotics. **Objective:** To describe the symptomatology that is associated more with the definitive diagnosis of Influenza and to compare the performance of the clinical diagnosis against the diagnosis thrown by the rapid test. **Material and methods:** A retrospective, cross-sectional, descriptive and analytical study. All patients with presumptive diagnosis of Influenza admitted to the Emergency Service of the Hospital Español de Mexico were included in two consecutive seasons from October 2016 to March 2017 and October 2017 to March 2018. Two groups were formed of the included patients: patients with positive PCR (group A) and patients with negative PCR (group B). **Results:** A total of 857 patients with presumptive clinical diagnosis of influenza were obtained, of whom 537 were confirmed with Influenza by PCR (group A) and 320 were negative for the test (group B). The syndrome consisting of cough, fever, rhinorrhea and arthralgia has a specificity of 92.2% compared to the rapid test of 99.1%. **Conclusions:** The syndrome characterized by cough, fever, rhinorrhea, arthralgia present during winter months has a high specificity for an infection by the Influenza virus.

Key words: Influenza, PCR, rapid test, antiviral, specificity.

Introducción

La influenza es un enfermedad respiratoria aguda causada por los virus de la influenza A y B, que ocurre anualmente con brotes estacionales. En el hemisferio norte inicia aproximadamente en octubre y termina incluso hasta mayo, con picos en enero y febrero. En México comúnmente ocurre en los meses de otoño e invierno.¹⁻³

De acuerdo con los registros de 2010 a 2016 del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SISVEFLU), en México se ha identificado que la influenza presenta un comportamiento bianual. En las temporadas 2010-2011, 2012-2013 y 2014-2015 predominó en el territorio nacional el subtipo AH3N2, mientras que en las temporadas 2011-2012, 2013-2014 y 2015-2016 predominó el subtipo AH1N1 y también el número de muertes. Basados en este comportamiento, Ruiz y cols. sugieren que en la temporada 2016-2017 predominará el subtipo AH3N2 y en 2017-2018 el subtipo AH1N1.⁴

Generalmente, en la práctica clínica la decisión diagnóstica y terapéutica depende de muchas variables; por ejemplo, cuando el escenario es incierto, cuando ocurren cambios súbitos en el estado del paciente o cuando las condiciones son muy complejas. Estas situaciones provocan conflicto en las decisiones que tomamos con las evidencias que tenemos actualmente en conjunto con nuestra intuición clínica.⁵⁻⁷

Una de las reflexiones de la pandemia de 2009 en México es la prioridad de la prescripción temprana de los antivirales para todos los pacientes que tienen influenza, previniendo el uso injustificado de antibióticos. Particularmente con el subtipo AH1N1 la sobreinfección bacteriana ocurre en el 30% de los casos severos.

Se ha reportado que el uso temprano de antivirales se asocia con mejoría de los síntomas y reducción del riesgo de mortalidad comparado con el inicio tardío de los antivirales. El comportamiento de la población durante las temporadas de influenza se modifica considerablemente, tomando en cuenta que las características clínicas son similares a otras infecciones respiratorias, se altera la percepción de la necesidad de atención.⁷

De acuerdo con la Guía de Práctica Médica de 2015, se define un caso de influenza aquél que ocurre durante la temporada invernal que presente tos, fiebre, fatiga, ataque al estado general, náusea y vómito, mialgias, coriza, cefalea, odinofagia y diarrea. La fie-

bre y la tos tienen un alto valor predictivo para hacer el diagnóstico probable de influenza. El «estándar de oro» diagnóstico, la prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) se recomienda a todo paciente con sospecha antes de iniciar el tratamiento así como al momento de ingreso a una unidad de cuidados intensivos.⁸

La prueba rápida de influenza es una herramienta importante para el diagnóstico de pacientes con sospecha de influenza; ayuda a hacer un uso correcto de antivirales y reducir la prescripción de antibióticos. El rendimiento de dichas pruebas se ha analizado dependiendo del tipo de prueba rápida.⁹ Un metaanálisis de 159 estudios demostró que la sensibilidad varía dependiendo de la población.¹⁰ Sin embargo, no se cuenta con datos que especifiquen el rendimiento de la prueba rápida de influenza dependiendo de la temporada. Es necesario conocer qué sintomatología se asocia con mayor certidumbre al diagnóstico definitivo de influenza y comparar esta estrategia con el rendimiento de la prueba rápida.

Nuestro objetivo es describir qué sintomatología se asocia más al diagnóstico definitivo de influenza y comparar el rendimiento del diagnóstico clínico contra el diagnóstico arrojado por la prueba rápida.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y analítico. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico presuntivo de influenza admitidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Español de México que se encuentra en la zona poniente de la Ciudad de México, en dos temporadas consecutivas que van de octubre de 2016 a marzo de 2017 y de octubre de 2017 a marzo de 2018. El protocolo fue autorizado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Español.

El diagnóstico presuntivo clínico de influenza se realizó a criterio individual del médico de turno, quien ordenó realizar una prueba rápida y PCR. El tratamiento se realizó conforme al criterio clínico y el presente protocolo no influyó en la toma de decisiones de la atención médica de los participantes.

Se excluyeron los pacientes menores de 16 años, pacientes con pruebas diagnósticas externas al laboratorio del Hospital Español de México, pacientes que no contaran con las dos pruebas diagnósticas (PCR y prueba rápida). De los pacientes incluidos se formaron dos grupos: pacientes con PCR positiva (grupo A) y pacientes con PCR negativa (grupo B).

Se capturaron los datos obtenidos en una base de datos de Excel, la cual fue transferida al paquete estadístico SPSS para su análisis. Se realizó estadística descriptiva con promedio y desviación estándar o mediana y rango intercuartil para variables cuantitativas dependiendo de su distribución. Las variables categóricas se describieron con frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se compararon con la prueba t de Student, mientras que las variables categóricas con la prueba de χ^2 . Se seleccionaron los síntomas relacionados con el diagnóstico definitivo de influenza con la PCR que en el examen univariado tuvieran una significancia < 0.20 para incluirlos en el examen de regresión logística multivariada para obtener razón de momios ajustada para cada uno de los síntomas. Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los síntomas individuales y combinados (identificados en el análisis de regresión logística) así como de la prueba rápida contra el diagnóstico definitivo de influenza (PCR). Todos los análisis se realizaron con SPSS 20 para MAC (SPSS, Chicago, IL, EUA).

Resultados

Se obtuvo un total de 857 pacientes con diagnóstico presuntivo clínico de influenza, de los cuales 537 se confirmaron con influenza por PCR (grupo A) y 320 fueron negativos para dicha prueba (grupo B). La mediana de la edad del grupo A fue de 41 años y del grupo B fue de 45.5 años. En cuanto al género, en el grupo A el 43.2% corresponde al género masculino y el 56.8% al femenino; en el grupo B el 45.9% corresponde al género masculino y 54.1% al femenino. En cuanto a las dos temporadas en estudio, los casos confirmados por PCR (grupo A) en 2016-2017 fueron el 42.9% y en 2017-2018 el 76%. En cuanto a la clasificación de los tipos de influenza, se observa que el 30.5% de los casos fue por H1N1, el 22.5% por H2N3, el 19.6% por B y finalmente otro tipo de subtipos de influenza A fue de 2.2%. Los síntomas más comunes para ambos grupos fueron tos, fiebre, cefalea, mialgias, artralgias y rinorrea. En cuanto al requerimiento de hospitalización para el grupo A fue en 133 pacientes y para el grupo B fue en 127 pacientes. Únicamente se reportaron 34 casos de complicaciones en pacientes con PCR positiva. En cuanto a los esquemas de tratamiento, se describen las siguientes opciones: tratamiento sintomático, antiviral, antibiótico o combinado. En el grupo A se indicó antiviral en 71.1%, tratamiento combinado (antiviral + antibiótico) 12.1%, antibiótico 10.6% y sintomático 6.1%. En el grupo B se indicó antibiótico

en 40.9%, antiviral 33.8%, sintomático 18.1% y combinado 7.2%. Finalmente, en el grupo A se obtuvieron 270 pruebas rápidas positivas (*Cuadro 1*).

Cuadro 1. Características clínicas y epidemiológicas de ambos grupos (PCR positivos y PCR negativos).

Variables	PCR positiva (grupo A) n = 537	PCR negativa (grupo B) n = 320
Edad, mediana (mínimo-máximo)	41 (16-98)	45.5 (15-94)
Género (M/F)	232/305	147/173
Temporada, n (%)		
2016-2017	148 (42.9)	197 (57.1)
2015-2016	389 (76)	123 (24)
Subtipos, n (%)		
A H1N1	164 (30.5)	No aplica
A H2N3	193 (35.9)	
A otros	12 (2.2)	
B	168 (31.3)	
Síntomas, n (%)		
Tos	418 (77.8)	212 (66.2)
Fiebre	379 (70.6)	184 (57.5)
Cefalea	343 (63.9)	168 (52.5)
Mialgias	331 (61.6)	150 (46.9)
Artralgias	315 (58.7)	135 (42.2)
Rinorrea	281 (52.3)	128 (40)
Hospitalización, n (%)	133 (24.8)	127 (39.7)
Complicaciones, n (%)	34 (6.3)	0 (0)
Tratamiento, n (%)		
Sintomático	33 (6.1)	58 (18.1)
Antiviral	382 (71.1)	108 (33.8)
Antibiótico	57 (10.6)	131 (40.9)
Combinado	65 (12.1)	23 (7.2)
Prueba rápida positiva, n (%)	270 (50.3)	0 (0)

M = Masculino, F = Femenino.

Cuadro 2. Análisis de regresión logística multivariada de signos y síntomas predictivos de influenza.

Síntomas	OR	IC de 95%	p
Tos	1.91	1.38-2.63	< 0.01
Fiebre	1.69	1.25-2.28	< 0.01
Cefalea	1.4	1.04-1.89	< 0.05
Artralgias	1.75	1.30-2.36	< 0.01
Rinorrea	1.54	1.15-2.07	< 0.01
Faringodinia	0.72	0.53-0.98	< 0.05

Odds ratio (OR), Intervalos de confianza (IC).

En cuanto a la identificación de los signos y síntomas como predictores de influenza, se realizó un análisis de regresión logística, en el cual se obtuvo una *odds ratio* (OR) para la tos, fiebre, cefalea, artralgias y rinorrea de 1.91, 1.69, 1.4, 1.75 y 1.54, respectivamente (Cuadro 2).

Tomando en cuenta la tendencia de ciertos síntomas como predictores de influenza, se utilizó el «estándar de oro» diagnóstico para realizar un análisis del rendimiento de los signos y síntomas, así como de la prueba rápida de influenza. Se obtuvo la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, respectivamente. Se obtuvieron especificidades bajas en comparación con la prueba rápida, por lo que se decidió hacer una combinación de signos y síntomas. Establecidas dichas combinaciones, resultó que el síndrome conformado por tos, fiebre, rinorrea y artralgias tiene una especificidad de 92.2%, en comparación con la prueba rápida de 99.1% (Cuadro 3).

Finalmente, es importante reconocer la prevalencia para cada temporada del subtipo de influenza. En la

temporada 2016-2017 fue el subtipo H1N1 y en la temporada 2017-2018 predominaron los casos de influenza H3N2 (Cuadro 4).

Discusión

Desde la pandemia de influenza en México de 2009, anualmente cada temporada invernal aporta conceptos epidemiológicos, serológicos y clínicos que nos parecen controversiales.¹¹⁻¹⁴ Las definiciones acerca del diagnóstico clínico, pruebas complementarias y tratamiento de influenza se encuentran bien establecidas; sin embargo, nuestra principal observación es el retraso del inicio del tratamiento de un caso presuntivo de influenza hasta obtener los resultados de las pruebas diagnósticas complementarias.

En este estudio se obtiene una muestra total de 857 pacientes con diagnóstico presuntivo clínico de influenza y los dividimos en dos grupos para su estudio, dependiendo del resultado de la PCR diagnóstica. De forma semejante existe un estudio hecho en Canadá con 100 pacientes y otro publicado en Estados Unidos que analiza 3,744 pacientes de distintas regiones del mundo.^{15,16}

Sin reconocer una causa específica, las mujeres adquieren la infección con mayor frecuencia, una observación semejante en el estudio de Canadá.¹⁶

En México, la campaña anual de vacunación contra influenza inicia en el mes de octubre. El sector salud federal recomienda su aplicación en niños, embarazadas y adultos mayores (> 65 años). Estos grupos de edad se reconocen como la población más susceptible a las complicaciones por influenza.¹⁷

En la pandemia de 2009, el subtipo de influenza AH1N1 fue el que predominó, actualmente los subtipos han ido variando en el tiempo. En este estudio en la temporada 2016-2017 predominó el subtipo AH1N1 y en la temporada 2017-2018 predominó el subtipo

Cuadro 3. Análisis del rendimiento de los síntomas y sus combinaciones para el diagnóstico de influenza.

Síntomas	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP	VPN
Tos	77.8	33.7	66.3	47.6
Fiebre	70.6	42.5	67.3	46.3
Cefalea	63.9	47.5	67.1	43.9
Artralgias	58.7	57.8	70.0	45.5
Rinorrea	52.3	60.0	68.7	42.9
Tos + fiebre	54.7	63.7	71.7	45.6
Tos + fiebre + cefalea	35.0	81.2	75.8	42.7
Tos + fiebre + artralgias	32.8	83.4	76.9	42.5
Tos + fiebre + rinorrea	30.5	85.6	78.1	42.3
Tos + fiebre + rinorrea + artralgias	17.9	92.2	79.3	40.1
Prueba rápida de influenza	50.3	99.1	98.9	54.3

VPP = Valor predictivo positivo, VPN = Valor predictivo negativo.

Cuadro 4. Comparación entre ambas temporadas y los subtipos de influenza.

Temporada	A				Total
	H1N1	H2N3	otros	B	
2016-2017, n (%)	51 (34.4)	48 (32.4)	1 (0.6)	48 (32.4)	148 (100)
2017-2018, n (%)	113 (29.0)	145 (37.2)	11 (2.83)	120 (30.8)	389 (100)

Subtipos de influenza: H1N1, H2N2, A y B.

de influenza AH2N3. En comparación con los dos estudios mencionados previamente, en Canadá únicamente evalúan la temporada de diciembre de 1998 a marzo de 1999 y en el estudio de Michigan evalúan cuatro temporadas invernales de 1994 a 1998. Es importante reconocer que en los tres estudios prevalece el subtipo A.^{15,16} Finalmente, la observación de Ruiz y cols. acerca de la predicción del subtipo de influenza por temporada no se cumple en este estudio, resulta un fenómeno contrario.⁴

Nuestros hallazgos están en línea con lo reportado en Canadá y EUA, ambos estudios revelan una OR para la fiebre de 3.06 y 3.26, respectivamente, este estudio tiene como síntoma principal la tos con una OR de 1.91 y fiebre de 1.69.^{15,16}

En cuanto a la especificidad por síndromes, los tres estudios combinan tos y fiebre; Boivin et al. reportan 55%, Monto et al. 67.54% y nosotros 63.7%. Vale la pena reconocer que el valor predictivo positivo para esta combinación es del 86.8, 79.04 y 71.7, respectivamente. Estas variaciones en los resultados surgen de acuerdo con las diferencias de las condiciones de cada población y el momento de la evolución en el que el paciente se presenta a su primera consulta.^{15,16}

Reconocemos que los signos y síntomas de la infección de influenza marcan las pautas diagnósticas y terapéuticas. Los síntomas más frecuentes en nuestro estudio son tos, fiebre, cefalea, mialgias, rinorrea y artralgia. En comparación con los otros estudios, el síntoma principal por influenza es tos, en cuanto a los otros síntomas, se evidencian combinaciones muy diferentes para cada estudio, el escenario clínico resulta ser muy ambiguo, por lo que realizamos combinaciones de síntomas; el análisis de especificidad de las combinaciones en comparación con la prueba rápida de influenza favorece que el síndrome caracterizado por cuatro síntomas (tos, fiebre, rinorrea y artralgias) obtenga una especificidad de 99.2% y la prueba rápida de 99.1%, en comparación con el estudio de Michigan, donde evidencian combinaciones de síntomas únicamente, en las cuales la tos y la fiebre siempre acompañan la tríada, la especificidad de dichas combinaciones se encuentra entre 68 y 73%, reconociendo que sus valores predictivos positivos son semejantes a los nuestros, los cuales varían de 78 a 81%.¹⁵

Conclusiones

El síndrome caracterizado por tos, fiebre, rinorrea, artralgias que se presenta durante el periodo com-

prendido entre los meses de octubre a marzo tiene alta especificidad de una infección por el virus de la influenza. Ante dicha evidencia sugerimos que el tratamiento antiviral se indique de forma inmediata y no retrasarlo hasta obtener el resultado de las pruebas diagnósticas complementarias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses, ni financiamiento alguno en el presente trabajo.

REFERENCIAS

1. Arellano R, Alfaro L, Arriaga C et al. Molecular features of influenza A (H1N1) pdm09 prevalent in Mexico during winter seasons 2012-2014. *PLoS ONE*. 2017; 12 (7): e0180419. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180419>.
2. Kim H, Schoofs P, Anderson D et al. Cold adaptation improves the growth of seasonal influenza B vaccine viruses. *Vaccine*. 2014; 32: 2474-2479.
3. Veguilla V, López H, López I et al. A large proportion of the mexican population remained susceptible to A(H1N1) pdm09 infection one year after the emergence of 2009 influenza pandemic. *PLoS ONE*. 2016; 11 (3): e0150428. doi: 10.1371/journal.pone.0150428.
4. Ruiz C, Kuri P, Robles J. Behavior of influenza seasons in Mexico from 2010 to 2016: analysis and prospective. *Gaceta Médica de México*. 2017; 153: 189-196.
5. Barr I, McCauley J, Cox N et al. Epidemiological, antigenic and genetic characteristics of seasonal influenza A(H1N1), A(H3N2) and B influenza viruses: Basis for the WHO recommendation on the composition of influenza vaccines for use in the 2009-2010 Northern Hemisphere season. *Vaccine*. 2010; 28: 1156-1167.
6. Huizar V, Arredondo A, Caballero M et al. Decision-making process by users and providers of health care services during the AH1N1 epidemic influenza in Mexico: lessons learned and challenges ahead. *Arch Med Res*. 2017; 48: 276-283.
7. Cordova J, Macias A, Hernández M et al. The 2009 pandemic in Mexico: Experience and lessons regarding national preparedness policies for seasonal and epidemic influenza. *Gac Med Mex*. 2017; 153: 102-110.
8. Prevención, diagnóstico y tratamiento de influenza estacional. Guía de evidencias y recomendaciones. México: Secretaría de Salud, CENETEC-Salud; 2015. [Fecha de publicación 02 de julio 2015].
9. Hurt A, Alexander R, Hibbert J et al. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J Clin Virol*. 2007; 39: 132-135.
10. Chartrand C, Leeflang M, Minion J et al. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012; 156: 500-511.
11. Romero L, Baker S, Puerto M et al. Mutations at highly conserved residues in influenza A(H1N1)pdm09 virus affect neuraminidase activity. *Virus Res*. 2016; 225: 1-9.
12. Martínez D, Torre L, Herrera J et al. Clinical characteristics and mortality of Influenza A H1N1 and Influenza-like illness in Mexico City in the 2013-2014 winter season. *Rev Inves Clin*. 2016; 68: 147-153.

13. Mena I, Nelson M, Quezada F et al. Origins of the 2009 H1N1 influenza pandemic in swine in Mexico. *Epidemiology and global health microbiology and infectious disease*. 2016. doi: 10.7554/eLife.16777.
14. Li X y Deem M. Influenza evolution and H3N2 vaccine effectiveness, with application to the 2014/2015 season. *Protein Eng Des Sel*. 2016; 29: 309-316.
15. Monto A, Gravenstein S, Elliott M et al. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 3243-3247.
16. Bolvin G, Hardy I, Tellier G et al. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis*. 2000; 31: 1166-1169.
17. Uso de la vacuna antiinfluenza en la prevención de neumonía en el adulto mayor. México: Secretaría de Salud; 12 diciembre 2013.

Dirección para correspondencia:

Dr. Gabriel Mauricio Morales Cadena

Calderón de la Barca 359,

primer piso, Polanco, Miguel Hidalgo,

11560, Ciudad de México.

Tel. 55313230.

E-mail: moralescadena@gmail.com