

# Análisis de la especificidad de la definición de caso en el diagnóstico clínico de la gripe

*Specificity analysis of the case definition in clinical diagnosis of influenza*

**Jordi Reina<sup>1</sup>, Rosa Rubio<sup>1</sup>, Antonio Iñigo<sup>1</sup>, Jaume Giménez<sup>2</sup>  
y Red Centinela de Vigilancia de la Gripe (RCVG) de Baleares**

1. Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases

2. Servicio de Epidemiología de la CAIB. Palma de Mallorca

## Corresponding author

Jordi Reina

Unidad de Virología, Servicio de Microbiología.

Hospital Universitario Son Espases

Ctra. Valldemossa km 7,5 - 07122 Palma de Mallorca

E-mail: jorge.reina@ssib.es

Recibido: 12 - I - 2015

Aceptado: 2 - II - 2015

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.30.01.12

## Resumen

**Introducción:** Para el estudio epidemiológico de la gripe se ha establecido la definición de caso sospechoso que debería ser confirmado a través del análisis virológico. El objetivo es estudiar la etiología viral de las muestras de la red centinela y su relación con la definición de caso.

**Pacientes y método:** Se ha realizado un estudio prospectivo en la temporada gripal 2013-2014 sobre la etiología viral de las muestras respiratorias procedentes de la red centinela. La detección del virus se realizó mediante una técnica de amplificación genómica RT-PCR en tiempo real.

**Resultados:** Se han estudiado 153 muestras; correspondiendo 121 (79%) a adultos y 32 (21%) a niños. De ellas, 60 (39.2%) fueron positivas a los virus gripales (49 gripe A(H1N1)pdm09 y 11 gripe A (H3N2)), 55 (35.9%) negativos y en 38 (24.8%) pudo detectarse un virus no gripal. En 98 (64%) muestras se pudo detectar la presencia de algún virus. En las 38 muestras positivas a otros virus, se detectaron 20 (52.6%) rinovirus, 6 (15.7%) coronavirus, 3 (7.8%) adenovirus, 3 (7.8%) parainfluenza tipo 1, 3 (7.8%) virus respiratorio sincitial, 1 (2.6%) bocavirus, 1 (2.6%) metapneumovirus y 1 (2.6%) enterovirus. El número medio global de síntomas que presentaron las 153 muestras fue de 6.25. En las muestras positivas a gripe fue de 6.45, en las negativas de 6.16 y en las positivas a otros virus de 6.07.

**Conclusiones:** La actual definición de caso utilizada por los médicos centinela para la sospecha de gripe presenta una baja especificidad. Sólo la exigencia de presentar 7 síntomas permitiría incrementar esa especificidad.

**Palabras clave:** Caso de gripe; Síntomas; Confirmación viral; Epidemiología

## Abstract

**Introduction:** For the epidemiological study of flu has established the suspected case definition but should be confirmed through virological analysis. The objective is to study the viral etiology of the samples from the sentinel network and relation with the case definition.

**Patients and methods:** We performed a prospective study in the 2013-2014 influenza season on the viral etiology of respiratory samples from the sentinel network. Viral detection was performed using a technique of RT-PCR genmic amplification in real time.

**Results:** We have studied 153 samples; corresponding 121 (79%) adults and 32 (21%) children. Of these, 60 (39.2%) were positive for influenza viruses (49 influenza A (H1N1)pdm09 and 11 influenza A (H3N2)), 55 (35.9%) were negative and in 38 (24.8%) could be detected for the presence of other virus. In 98 (64%) samples could detect the presence of viruses. In other virus 38 positive samples, were detected 20 (52.6%), rhinovirus, 6 (15.7%), coronavirus, 3 (7.8%) adenovirus 3 (7.8%), parainfluenza type 1, 3 (7.8%) Respiratory syncytial virus 1 (2.6%) bocavirus, 1 (2.6%) metapneumovirus and 1 (2.6%) enterovirus. The overall average number of symptoms that presented the 153 samples was 6.25. In influenza-positive samples was 6.45, 6.16 in the negative and 6.07 in positive to other viruses.

**Conclusions:** The current case definition used by sentinel physicians for suspected flu has low specificity. As the requirement of presenting symptoms 7 would increase the specificity.

**Keywords:** Flu case; Symptoms; Viral confirmation; Epidemiology

## Introducción

Las infecciones respiratorias agudas de etiología viral son una entidad muy frecuente que afecta a la población general y que suelen presentarse como casos esporádicos o brotes estacionales. Una de las características de estas infecciones es su sintomatología común o inespecífica, de modo que clínicamente es muy difícil realizar a priori un diagnóstico etiológico<sup>1</sup>.

La gripe es una de estas infecciones respiratorias agudas, causada por los virus gripales A y B, que se presenta de forma estacional o epidémica durante los meses invernales. Su diagnóstico generalmente se realiza de forma empírica de acuerdo con la sintomatología, aunque no es infrecuente su clasificación como cuadro gripal o pseudo-gripal. Dada la importancia epidemiológica de la gripe, se ha establecido una vigilancia activa de la misma basada en su diagnóstico clínico y virológico (redes centinela de vigilancia de la gripe, RCVG)<sup>2-4</sup>. Para ello se exige el cumplimiento de la definición de caso, que modificó la Unión Europea en 2009 en base a la aparición de la pandemia causada por el virus gripal A (H1N1)pdm09<sup>5</sup>. De este modo quedó como caso sospechoso de gripe aquel que se caracteriza por la aparición súbita (aguda) y la presencia de al menos uno de los cuatro síntomas generales: fiebre o febrícula, malestar general, cefalea o mialgia, y al menos uno de los siguientes síntomas respiratorios: tos, dolor de garganta o disnea, y, finalmente, con ausencia de otra sospecha diagnóstica<sup>2,3</sup>. Por lo tanto cualquier caso sospechoso ha de cumplir como mínimo 3 síntomas; en estos casos los médicos de la RCVG toman un frotis faríngeo y lo remiten al laboratorio de referencia comunitario de virología para establecer el diagnóstico etiológico específico y confirmar el caso<sup>6,7</sup>.

De acuerdo con los síntomas establecidos, la definición de caso de gripe utilizada por las RCVG podría considerarse como de elevada sensibilidad pero de baja especificidad. Es decir las manifestaciones clínicas que se utilizan podrían corresponder fácilmente a otros procesos respiratorios agudos de etiología viral, de modo que lo que se estaría vigilando no sería realmente gripe sino infección respiratoria aguda viral.

La implantación en nuestro laboratorio de una técnica de amplificación genómica múltiple nos ha permitido conocer y ampliar la etiología viral de aquellas muestras respiratorias remitidas por la RCVG. El objetivo del presente trabajo es estudiar prospectivamente la etiología viral de este tipo de muestras y su relación con la definición de caso.

## Pacientes y métodos

Las muestras respiratorias (frotis faríngeos), remitidas al laboratorio antes de las 48 horas de su toma y en un medio de transporte para virus (MTV, Vircell, Granada),

fueron procesadas para la detección de los diferentes virus respiratorios mediante una técnica de amplificación genómica múltiple en tiempo real, tipo RT-PCR comercial (Anyplex RV16, Seegen, South Korea), que detecta de forma simultánea la presencia de 16 virus diferentes. A lo largo de todo el procedimiento se siguieron las instrucciones del fabricante.

Así mismo, se ha analizado el número de síntomas definitorios de caso, reflejados en la hoja epidemiológica que acompañaba a cada muestra, que presentaban todas las muestras enviadas, asignándoles un número como suma de todos ellos sin dar ninguna significación especial a cada uno de ellos.

Además se ha realizado un estudio comparativo y aditivo entre los resultados preliminares obtenidos en la temporada 2012-2013 y la actual 2013-2014.

## Resultados

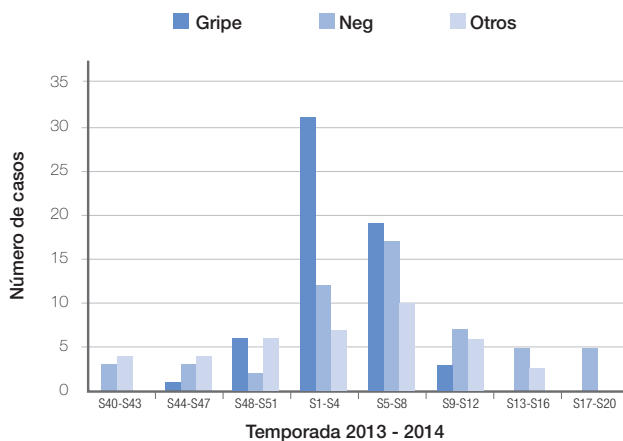
A lo largo de la temporada 2013-2014 se han estudiado 153 muestras remitidas por los médicos de la RCVG; correspondiendo 121 (79%) a adultos (>16 años) y 32 (21%) a población infantil. De ellos, 60 (39.2%) fueron positivos a los virus gripales (49 gripe A(H1N1)pdm09 y 11 gripe A (H3N2)), 55 (35.9%) negativos y en 38 (24.8%) pudo detectarse la presencia de un virus no gripal. Es decir en 98 (64%) muestras se pudo detectar la presencia de algún virus. En las 38 muestras positivas a otros virus, se detectaron 20 (52.6%) rinovirus, 6 (15.7%) coronavirus, 3 (7.8%) adenovirus, 3 (7.8%) parainfluenza tipo 1, 3 (7.8%) virus respiratorio sincitial, 1 (2.6%) bocavirus, 1 (2.6%) metapneumovirus y 1 (2.6%) enterovirus.

En el 37.5% de las muestras pediátricas pudo detectarse un virus gripal (8 A(H1N1)pdm09 y 4 (H3N2)), en el 40.6% el resultado fue negativo y en el 21.8% se pudo detectar un virus no gripal (2 rinovirus, 2 adenovirus, 1 bocavirus, 1 metapneumovirus y 1 enterovirus). En la **Figura 1** se expresan el número de casos y los resultados obtenidos en períodos mensuales (cuatrisesmanales) a lo largo de la temporada epidémica.

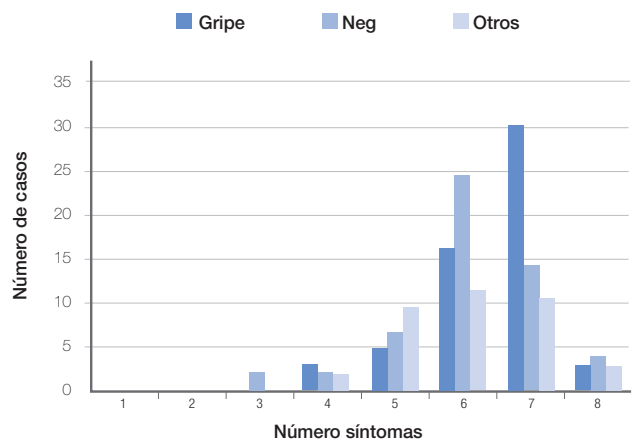
El número medio global de síntomas que presentaron las 153 muestras fue de 6.25. En las muestras positivas a gripe fue de 6.45, en las negativas de 6.16 y en las positivas a otros virus de 6.07.

En relación con el número de síntomas detectados en cada uno de los casos, en aquellos que fueron positivos a gripe, ninguno presentó 3, el 5% tenían 4, el 8.3% tenían 5, el 28.3% tenían 6, el 53.3% tenían 7 y el 5% tenían 8. En los casos negativos (sin detección viral) los porcentajes fueron del 1.8%, 3.6%, 12.7%, 47.2%, 27.2% y 7.2% respectivamente. Mientras que en aquellos casos con detección de un virus no gripal fueron ninguno con 3 síntomas, y el resto del 5.2%, 26.3%,

**Figura 1:** Resultados mensuales obtenidos en las muestras remitidas por la RCVG.



**Figura 2:** Número de síntomas definitorios de caso en relación al resultado obtenido en la muestra respiratoria.



31.5%, 28.9% y 7.8% respectivamente. En la **Figura 2** se expresa el número de casos en relación con el número acumulado de síntomas que presentaban.

En la comparación de temporadas gripales (**Tabla I**) apenas se observan diferencias en los porcentajes obtenidos en los tres tipos de resultados. En la temporada 2013-2014 se ha detectado un ligero incremento en el número y porcentaje las muestras positivas a gripe, a expensas de las negativas. Parece constante el 25% de muestras positivas a virus no gripales.

**Tabla I:** Resultados comparativos obtenidos en las dos últimas temporadas gripales epidémicas.

Temporada	Gripe*	Negativo	Otros	Total
2012-2013	55 (33.3)	68 (41.2)	42 (25.4)	165
2013-2014	60 (39.2)	55 (35.9)	38 (24.8)	153
	115 (36.6)	123 (38.6)	80 (25.1)	318

\* Número de casos (porcentaje)

## Discusión

La definición de caso de gripe se basa en una serie de síntomas generales y respiratorios que podrían corresponder a cualquier infección respiratoria aguda de etiología viral. Esta enfermedad no presenta por sí misma ningún síntoma específico o sugestivo, salvo quizás las mialgias<sup>1</sup>. Sin embargo para la vigilancia epidemiológica se ha establecido unos mínimos criterios para asegurar una máxima sensibilidad en la sospecha gripal<sup>5,8</sup>.

Los únicos que, en general, utilizan y se ciñen a los criterios definitorios de caso (sospechoso) son los médicos de las RCVG. Por ello sólo con sus muestras y datos clínicos ha podido realizarse este estudio y análisis de confirmación virológica<sup>7</sup>.

Lo que primero destaca es que tan solo el 39.2% de las muestras enviadas en la temporada 2013-2014 fueran positivas a gripe (casos confirmados); por lo tanto el resto (60.8%) de los casos o eran negativas o se detectaba un virus no gripal. Estos datos confirman el resultado obtenido previamente<sup>9</sup> y que dan al conjunto de las dos temporadas gripales un 36.6% de casos confirmados virológicamente como gripe. Estos mismos datos de positividad (37.5%) han sido detectados en la población infantil, aunque la cepa A(H1N1)pdm09 afecta preferentemente a la población joven entre 25-45 años<sup>6</sup>. La diferencia observada entre las dos temporadas es posible que se deba a los distintos tipos y subtipos gripales circulantes en ellas. En nuestra comunidad autónoma, en la temporada 2012-2013 circuló mayoritariamente la gripe B (especialmente en la población infantil) y la gripe A(H3N2); mientras que en la temporada 2013-2014 circulo casi exclusivamente la gripe A (80% A(H1N1)pdm09 y 20% A(H3N2). En un estudio previo realizado por Navarro-Marí et al.<sup>9</sup> se comprobó que sólo 199 (55.4%) de las muestras centinela cumplían los criterios definitorios de caso de gripe. De este modo el valor predictivo positivo (confirmación virológica) de las muestras que cumplían criterios de caso fue de tan solo el 36%, datos semejantes a los obtenidos por nosotros.

Como consecuencia de estos datos debería reconsiderarse la declaración cualitativa y cuantitativa (numérica) de casos de gripe, a efectos epidemiológicos. Dado que parece que tan solo un 35% de ellos se confirman por laboratorio, se estarían comunicando muchos más casos de los verdaderos, con las implicaciones numéricas que esto tendría en las tasas epidemiológicas de la gripe estacional. Evidentemente debería realizarse un estudio multicéntrico (multi-RCVG) para confirmar estos datos, pero el hecho de que coincidan en dos temporadas con circulación gripal distinta, apoyan la realidad virológica de la gripe.

También parece constante el 25% de los casos en los que se ha podido detectar un virus no gripal, lo cual confirma que se está vigilando infecciones respiratorias agudas víricas. Como cabría esperar el rinovirus (52.6%) ha sido el detectado con una mayor frecuencia en las muestras centinela, al igual que lo hace en la mayoría de muestras respiratorias<sup>10,11</sup>. Además la mayoría de estos otros virus respiratorios se detectaron tanto al principio como al final de la temporada gripal; mientras que su número descendió significativamente en el período de circulación mayoritaria del virus gripal.

Las muestras consideradas como negativas, sólo lo fueron a los virus estudiados, de modo que no puede descartarse la presencia de otros virus distintos o microorganismos no víricos. También debería considerarse la posibilidad de que algunos de ellas fueran falsamente negativas, aunque la sensibilidad de la técnica molecular utilizada (10-20 copias/ml) y los controles internos hacen difícil aceptar esta posibilidad<sup>12</sup>.

En cuanto a los síntomas clínicos de los casos, el número medio global de las 153 muestras ha sido de 6.25, es decir que independientemente del resultado virológico la inmensa mayoría cumplía ampliamente los criterios de sospecha. Las diferencias globales detectadas entre las muestras positivas a gripe y las otras no muestra una diferencia valorable, por lo tanto la suma o presencia de síntomas no le da globalmente ninguna especificidad a la definición de caso.

Sin embargo, hemos podido observar que las muestras positivas a gripe con 7 síntomas, todos menos la disnea, representaban el 53.3% de ellas; siendo este porcentaje diferencial con el resto de resultados (27.2% las negativas y 28.9% las positivas a virus no gripales). Mientras que con 6 síntomas predominaban las muestras negativas y con 8 síntomas, la totalidad, se detectaron muy pocos casos y con los tres resultados.

Así pues, concluimos que la actual definición de caso utilizada por los médicos de la RCVG para la sospecha de gripe presenta una baja especificidad para ella. Sería más correcto hablar de vigilancia de infecciones respiratorias agudas virales en la temporada gripal. Sólo la exigencia de presentar 7 síntomas permitiría incrementar esa especificidad, aunque no sabemos como afectaría a la sensibilidad global de casos de infección respiratoria aguda. El hecho de que sólo un tercio de los casos sospechosos de gripe presenten confirmación virológica, debería replantear el impacto y la carga real de la gripe, diagnosticada habitualmente sólo por la clínica, y su significación epidemiológica en la salud pública.

## Discusión

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Kidd M. Influenza viruses: update on epidemiology, clinical features, treatment and vaccination. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20:242-246.
- de Mateo S. La importancia de la vigilancia en el control y la prevención de la gripe. *Vacun* 2002; 3(S1): 9-13.
- Zurriaga Llorens O, Peñalver Herrero J. Los sistemas centinela como herramienta para la vigilancia de la gripe y conocimiento de sus características. *Vacun* 2002; 3 (S1): 14-15.
- Larrauri Cámara A, Jiménez-Jorge S, de Mateo ontañón S, Pozo Sanchez F, Ledesma Moreno J, Casas Flecha I. Epidemiología de la pandemia de gripe 2009 en España. El sistema español de vigilancia de gripe. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30(S4):2-9.
- Diario Oficial de la Unión Europea. Decisión de la comisión de las Comunidades Europeas de 28/IV/2008 que modifica la Decisión 2002/253/CE por la que se establecen las definiciones de casos para comunicar las enfermedades transmisibles a la red comunitaria, de conformidad con la Decisión nº2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. 1 de Mayo de 2009. L110/58-59.
- World Health Organization. Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus. [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical\\_management/en/index/html](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index/html).
- Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Guía de procedimientos para la vigilancia de gripe en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Marzo 2014.
- Reina J, López C y Red Centinela de Vigilancia de la gripe en las Islas Baleares. ¿Es gripe todo lo que clínicamente parece gripe?. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32:334-335.
- Navarro-Mari JM, Pérez-Ruiz M, Cantudo-Muñoz P, Petit-Gancedo C, Jiménez-Valera M, Rosa-Fraile M, and Influenza Surveillance network in Andalusia, Spain. *J Clin Epidemiol* 2005; 58:275-279.
- Jacobs SE, Lamson DM, St. George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26:135-162.
- Reina J, López C, Morales C, Busquets M. Análisis de las coinfecciones detectadas entre los virus gripales A y B y otros virus respiratorios, 2012-2013. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014 (En prensa).
- Kim HK, Oh SH, Yun KA, Sung H, Kim MN. Comparison of Anyplex II RV16 with the xTAG respiratory viral panel and Seeplex RV15 for detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2013; 51:1137-1141.