

Pérez López, Yésica*
González Aguilar, Élica E.**
Aguilar Orozco, Gilberto**
Lara Lona, Elia*
Macías, Alejandro E. *

Utilidad de las pruebas de un centro privado para determinar la epidemiología local de la influenza

Usefulness of tests from a private center to determine the local epidemiology of influenza

Fecha de aceptación: agosto 2019

Resumen

ANTECEDENTES. Las pruebas inmunológicas y de ácidos nucleicos son una nueva alternativa de detección que pueden facilitar un diagnóstico oportuno, acortar los tiempos de estancia intrahospitalaria, disminuir los costos y, por último, reducir el consumo innecesario de antibióticos e inferir el comportamiento epidemiológico de las enfermedades respiratorias agudas.

OBJETIVOS. Describir la epidemiología de la influenza y las enfermedades respiratorias agudas en un centro de atención privado, con el uso de pruebas rápidas y pruebas moleculares, además de comparar los hallazgos del centro con los que informaron las autoridades de salud.

MATERIAL Y MÉTODOS. Análisis descriptivo de las pruebas solicitadas al laboratorio en los años 2016 a 2017 para la detección de antígenos de influenza y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple.

RESULTADOS. Se efectuaron 3 202 pruebas rápidas de influenza, de ellas, 1 620 (51%) fueron reactivas, 1 104 (68%) correspondieron a influenza A y 517 (32%) a influenza B. Respecto de las pruebas moleculares, el virus más común fue el sincitial respiratorio (25%), cuya circulación predomina en los meses de noviembre, diciembre y enero, seguido por rinovirus/enterovirus (22%).

CONCLUSIONES. Las pruebas rápidas y las pruebas de detecciones moleculares que se hacen en un centro privado de cobertura regional pueden tener un valor para el conocimiento de la epidemiología local de las enfermedades respiratorias agudas. Asimismo, estas pruebas generan una información que puede ser útil para que los clínicos tomen mejores decisiones de diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: *enfermedad respiratoria aguda, influenza, virus sincitial respiratorio.*

Abstract

BACKGROUND. Immunological and nucleic acid tests are a new detection alternative that can facilitate an opportune diagnosis, shorten hospital stay times, lower costs and, finally, reduce the unnecessary use of antibiotics and infer epidemiological behavior of acute respiratory diseases.

OBJECTIVES. To describe the epidemiology of influenza and acute respiratory diseases in a private care center, with the use of rapid tests and molecular tests in addition to comparing the findings of the center with those reported by the national health authorities.

MATERIAL AND METHODS. Descriptive analysis of the tests requested to the laboratory in the years 2016 to 2017, for the detection of influenza antigens and multiple polymerase chain reaction (PCR).

RESULTS. 3 202 rapid influenza tests were performed, of which 1 620 were reactive (51%), 1 104 (68%) corresponded to influenza A and 517 (32%) to influenza B. Regarding molecular tests, the most common virus was the respiratory syncytial virus (25%) whose circulation predominated in November, December and January, followed by rhinovirus/enterovirus (22%).

CONCLUSIONS. The rapid tests and tests of molecular detections determined by a private center with regional coverage may have a value for the knowledge of the local epidemiology of acute respiratory diseases. These tests also generate information that may be useful for clinicians to make better diagnosis and treatment decisions.

Keywords: *acute respiratory diseases, influenza, respiratory syncytial virus.*

* Universidad Autónoma de Guanajuato, Campus León

** Hospital Aranda de la Parra, León, Guanajuato

Correspondencia: Dra. Yésica Pérez López

Universidad Autónoma de Guanajuato, 20 de Enero núm. 929, Colonia Obregón. C.P. 3700 León, Guanajuato.

Dirección electrónica: dralopez.y@gmail.com

Introducción

Se han logrado avances considerables en las capacidades de vigilancia centinela y de laboratorio que han demostrado ser elementos esenciales para comprender las enfermedades respiratorias, particularmente las asociadas con la influenza.¹ En México y otros países, la vigilancia de la influenza se realiza bajo estas estrategias avaladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS)—con información proveniente de 565 Unidades de Salud Monitoras de Influenza (USMI) y confirmadas con laboratorio para conocer la positividad de casos y su subtipificación—, la cual incluye todos los casos con enfermedad respiratoria aguda y grave, además de 10% de los casos no graves de “enfermedad tipo influenza”.² Las pruebas de laboratorio a base de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) única o múltiple, son una nueva alternativa de diagnóstico con una sensibilidad y especificidad de 88 y 98%, que puede facilitar al médico un diagnóstico oportuno, acortar los tiempos de estancia intrahospitalaria, disminuir los costos y, por último, apoyar en el control de resistencias bacterianas e inferir el comportamiento epidemiológico.³ Las pruebas múltiples tienen una capacidad para analizar simultáneamente diversos patógenos.

La utilización de las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos ha permitido saber que las enfermedades suelen ser causadas por más de un patógeno, en una cifra no despreciable de 20 a 40%.⁴ En México hay poca información sobre la epidemiología en que se presentan estas infecciones empleando métodos de cribado a base de PCR. Un problema con las pruebas moleculares es que son de alto costo, lo que imposibilita que sea una prueba clínica de rutina, por lo que en algunos sitios se efectúan “pruebas rápidas” de detecciones de antígenos, cuya sensibilidad y especificidad se deben comparar contra las pruebas moleculares, que actualmente se consideran el estándar de oro.⁵

Desde el punto de vista de un centro local privado de atención a la salud con amplias capacidades de diagnóstico, podrían considerarse las infecciones respiratorias por su patrón anual de acuerdo con los resultados de las PCR múltiples, con la ventaja de hacer un agregado de varios años que pudiera incluso contener patógenos poco sospechados, como *Bordetella*, además del patrón de las estaciones de influenza determinadas no sólo por las pruebas moleculares sino por las pruebas rápidas de antígeno de influenza. Estas pruebas se pueden determinar no sólo por su incremento de solicitudes en la estación, sino también por el porcentaje de reactividad y la discriminación de influenza A/B, aunque no se informa la subtipificación por especie. La ventaja de esta información es que es inmediata para los clínicos, lo que les permite tomar decisiones rápidas y no compite contra la información oficial, que suele darse posteriormente debido a que primero se debe centralizar.

La temporada de influenza 2016-2017 en México, que comprende de la semana 40 de 2016 a la semana 20 de 2017, a través de la vigilancia centinela reportó un total de 5 691 casos positivos de influenza, de los cuales 2 727 correspondieron a A(H1N1), 1 306 de A(H3N2), 1 304 de B y 354 de A. Se notificó un total de 489 defunciones, 351 por influenza A (H1N1), 48 de A(H3N2), 45 de influenza A y 45 de influenza B. Los grupos de edad más afectados fueron de uno a nueve años, de 60 y más, y de 40 a 49 años. Particularmente en

Guanajuato, se reportaron 111 casos positivos a influenza, y un total de 16 defunciones. El subtipo predominante fue influenza A H1N1.²

En la región del Bajío, además de las pruebas rápidas de detección de antígenos ya existentes, desde 2016 un centro de atención privado ha implementado las pruebas moleculares, por lo que conocer sus resultados nos permitirá comprender la epidemiología regional. Esta información no sólo será de utilidad para el conocimiento epidemiológico, sino para que los clínicos estén informados de las causas y con ello puedan brindar manejos más oportunos y evitar el uso innecesario de antibióticos.

Métodos

Estudio descriptivo observacional de especímenes recibidos en un centro hospitalario privado, de pacientes con sospecha de influenza (pruebas de detección de antígenos) u otras infecciones respiratorias (pruebas de ácidos nucleicos). La institución es un centro médico de atención privada, con 95 camas para hospitalización, 14 para cuidados intensivos neonatales, cinco para cuidados intensivos de adultos y cuatro para cuidados intermedios. El hospital tiene una cobertura amplia en la región del Bajío, México, y cuenta con buenas capacidades de diagnóstico en microbiología, que abarcan cultivos habituales, pruebas moleculares, incluidas pruebas múltiples por PCR en tiempo real y detecciones de antígenos para diversas enfermedades.

Criterios de inclusión

Se incluyeron resultados de las pruebas rápidas y moleculares del 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2017. Las variables que se consideraron fueron la prueba de detección de antígeno de influenza, sexo, edad y tipo de influenza, A o B. Para la prueba molecular múltiple: prueba confirmatoria, resultado y tipo de patógeno informado.

Análisis

Se realizó un análisis cuantitativo, con epidemiología analítica, descriptivo con frecuencias simples y proporciones. De acuerdo con las pruebas rápidas, se efectuó el agregado anual para el periodo 2016-2017, lo que nos permitió analizar el final de la estación 2015-2016, la estación 2016-2017 completa y el inicio de la estación 2017-2018.

Para el mismo periodo, sobre la base de las detecciones moleculares se hizo una descripción de los resultados y se tabularon por frecuencias y porcentajes, si alguno de los patógenos mostraba alguna distribución temporal, se describió textualmente.

Para la edad y sexo de los pacientes respecto de las pruebas rápidas, se tomó una muestra de las primeras 790 solicitudes del año 2016.

Descripción de la prueba rápida de detección de antígeno

La prueba rápida se efectuó por inmunofluorescencia con lectura automatizada (Sofía Influenza A+B FIA R; Quidel, México)

que permite la detección de antígenos de nucleoproteína de los virus de influenza A y B. Se efectúa tanto en muestras nasales como nasofaríngeas, y tiene una lectura automatizada que minimiza el error humano. De acuerdo con el fabricante su sensibilidad oscila, dependiendo del espécimen, entre 90 y 99% y tiene una especificidad de 95%.⁶

Descripción de la prueba molecular

La prueba molecular es capaz de determinar la presencia de 17 virus y tres bacterias de las vías respiratorias con una sensibilidad de 95% y especificidad de 99%, respectivamente, de acuerdo con el fabricante. El panel respiratorio (FilmArray, Respiratory Panel, BioMerieux Mexico®) detecta metapneumovirus humano, enterovirus humano, rinovirus, influenza B, influenza A, parainfluenza virus 3, influenza AH3, influenza H1, influenza B Victoria, influenza B Yamagata, coronavirus NL63, coronavirus OC43, parainfluenza virus 4, adenovirus, parainfluenza virus 1, virus sincicial respiratorio (VSR), *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*.⁷

El equipo integra la preparación del espécimen, la extracción del ácido nucleico, la amplificación y el análisis del resultado de manera automatizada.

Ética y conflicto de interés

El estudio no viola ninguno de los fundamentos éticos de la investigación y se realizó previo sometimiento del protocolo al Comité de Ética de la institución.

Resultados

Entre enero de 2016 y diciembre de 2017 se efectuaron 3 202 pruebas rápidas de influenza, de ellas, 1 620 (51%) fueron reactivas, 1 104 (68%) correspondieron a influenza A y 517 (32%) fueron de influenza B, mientras que 1 572 resultaron no reactivas (49%), de ellas hubo solamente tres infecciones mixtas A+B (0.18%). Sin embargo, las pruebas moleculares reportan que el virus detectado más frecuentemente fue el virus sincicial respiratorio (25%), seguido en frecuencia por rinovirus/enterovirus (22%). Los resultados globales se observan en el cuadro 1.

Durante las 52 semanas epidemiológicas de 2016 se realizaron 1 785 pruebas, de las cuales 918 fueron positivas (51.4%); de éstas, 458 por influenza A (50%) y 460 influenza B (50%); a su vez, 857 pruebas fueron negativas (48%). En cuanto al año 2017, se hicieron 1 417 pruebas durante las 52 semanas epidemiológicas: 715 pruebas resultaron negativas (50%) y 702 positivas a influenza A (50%), de las cuales 646 correspondieron a influenza A (92%), 57 a influenza B (8%).

En la estación 2016-2017, que comprende de la semana 40 de 2016 a la semana 20 de 2017, se realizaron un total de 1 362 pruebas, de las cuales 673 fueron positivas (49%), con mayor número de casos de influenza A, 624 (93%), que de influenza B, 49 (7%) (gráfica 1),

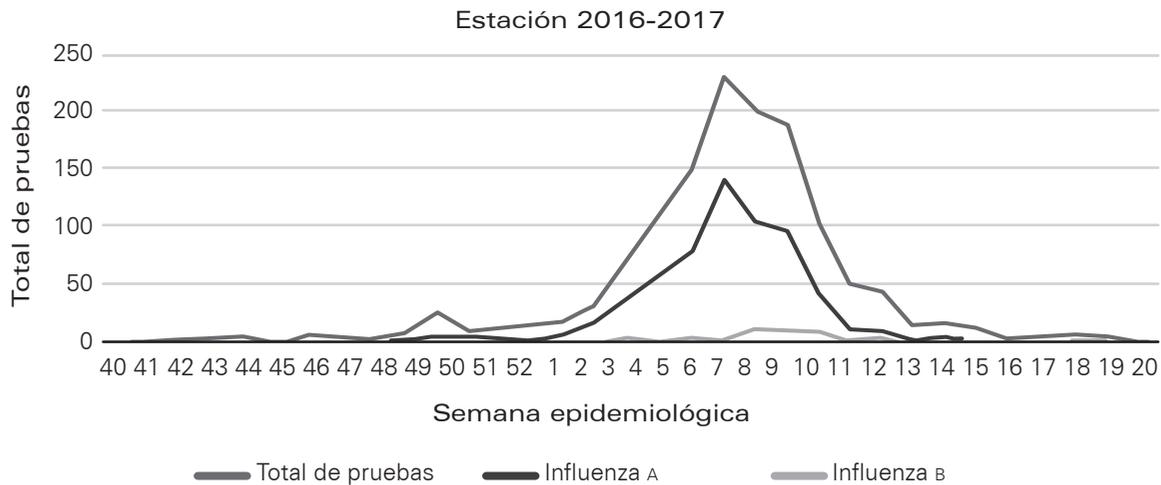
La edad promedio determinada por la muestra fue de 28 años, con una desviación estándar 20.5 y un rango 0-91 años. En cuanto al sexo, fueron 366 varones (46.32%) y 424 mujeres (53.67%).

Cuadro 1
Pruebas rápidas y moleculares de enero de 2016 a diciembre de 2017 en un centro privado

Prueba	Variable	N (ds)	Año	
			2016	2017
	Edad (media, ds)	28 (20.5)		
	Femenino	424		
	Masculino	366		
Pruebas rápidas	Pruebas positivas	1 620	918	702
	Influenza A	1 104	458	646
	Influenza B	517	460	57
Pruebas moleculares	Patógenos		N (%)	
	Virus sincicial respiratorio		42 (25)	
	Rinovirus/enterovirus		37 (22)	
	Influenza AH1N1		18 (11)	
	Methaneumovirus		12 (7)	
	Parainfluenza virus 1, 2, 3		15 (9)	
	Otros virus		26 (15)	
	Coinfecciones		19 (11)	

Nota: resultados de las pruebas rápidas y moleculares realizadas a pacientes con enfermedades respiratorias agudas.

Gráfica 1
Representación de la estación de influenza 2016-2017 en un centro privado de México



Respecto de las pruebas moleculares cabe señalar que el virus detectado más frecuentemente fue el virus sincicial respiratorio (25%), cuya circulación predomina en los meses de noviembre, diciembre y enero, seguido por rinovirus/enterovirus (22%) presente durante todo el año con un aumento de frecuencia en mayo. Los patógenos detectados corresponden a virus respiratorios, con excepción de *Bordetella pertussis*, que se determinó en cinco ocasiones, aunque siempre en asociación con algún virus.

Discusión

Los resultados del presente estudio muestran el valor potencial de un centro privado de atención para conocer la epidemiología de las enfermedades respiratorias en una región. Como se observó, la solicitud de pruebas rápidas se incrementan de acuerdo con la temporada de influenza, proporcionando información valiosa a los clínicos acerca de la actividad de los patógenos particulares, principalmente con respecto de la intensidad de la estación de influenza en relación con el momento, teniendo en cuenta que esta información puede consultarse diariamente en el laboratorio de microbiología. Los clínicos pueden conocer en tiempo real si predominan las cepas A o B y la proporción de pruebas reactivas. Como se pudo observar, las solicitudes de acuerdo con la semana epidemiológica variaron de 0 a 400, alcanzando el mayor número en el mes de febrero.

La información de la estación 2016-2017 corresponde con la que emitieron las autoridades de salud en relación con el tiempo, lo que señala que la actividad de la influenza se incrementó en los meses de enero, febrero y marzo en las estaciones analizadas, con un predominio de influenza A sobre B de manera considerable. Hubo una diferencia con el reporte que emitieron las autoridades de salud, que informaron que en el estado de Guanajuato se confirmaron 111 casos de influenza, mientras que en este estudio confirmamos 673 casos para la misma estación. Es importante entender que el sistema federal no es menos eficiente, sino que tiene

una vigilancia centinela, por lo que no sorprende que nuestro estudio tenga un mayor número. Sin embargo, este hecho señala la importancia de la información local, que no compete sino que complementa la que emiten las autoridades de salud, como mencionamos más adelante. Esta información es muy valiosa ya que puede auxiliar a los clínicos para tomar decisiones que eviten el uso innecesario de antibióticos, contra el eventual uso temprano de medicamentos antivirales, como el oseltamivir, en las personas que tuvieran riesgo de complicaciones. Otra ventaja de estas detecciones es que no agregan costos al sistema de salud y no tienen que esperar un tiempo para que la información oficial centralizada vuelva a los usuarios. Si bien los resultados del estudio muestran las bondades potenciales de la aportación de las instituciones privadas para la epidemiología, no pueden sustituir a las oficiales, toda vez que no tienen capacidad para determinar potenciales resistencias a los antivirales ni subtipificar cepas nuevas para detectar eventuales brotes que podrían señalar la aparición de una pandemia.

Como se observa en los resultados del presente estudio, en tres ocasiones el subtipo de influenza no pudo ser tipificado; esto señala la mencionada limitación de las pruebas rápidas y la necesidad de mantener coordinación con las autoridades de salud que cuentan con los laboratorios que tienen capacidad para subtipificar los virus de influenza, pues éstos se encuentran en constante "deriva" de mutaciones que explican las diferencias estacionales.

Respecto de las pruebas moleculares, su uso reciente ha agregado información muy valiosa de patógenos que antiguamente no se sospechaban ni se determinaban por el laboratorio, pues no crecen en los cultivos convencionales que solicitan los clínicos. En nuestro estudio vimos, por ejemplo, el franco predominio del vSR y su cocirculación con los virus de la influenza. Esta información es de gran valor y hace conciencia sobre el uso innecesario de antibióticos. Llamamos la atención los resultados de *Bordetella pertussis*, que se encontró en cinco ocasiones asociado con las infecciones virales; es muy probable que este hallazgo represente la punta de un problema subyacente mucho mayor, pues sabemos

que en años recientes la epidemiología de la tos ferina se ha transferido de la infancia a la adolescencia y a la edad adulta, convirtiéndose en una preocupación mundial,⁸ debido a la pérdida progresiva de la inmunidad que confiere la vacuna, que resulta en una eficiente protección en los primeros años de vida pero que merma paulatinamente después de la vacunación (disminución de <9% a ≥ 4 años tras la vacunación).⁹

Una de las desventajas de las pruebas moleculares es su alto costo, pero la evidente reducción de costos en el futuro la colocarán como una prueba de uso común que facilitará el diagnóstico y orientará a un mejor tratamiento, con

la consecuente reducción del uso indebido de antibióticos.

En conclusión, con los resultados del presente estudio podemos decir que las pruebas rápidas y las pruebas de detecciones moleculares que determina un centro privado de cobertura regional pueden tener un valor importante para el conocimiento de la epidemiología de las enfermedades respiratorias agudas. Estos resultados brindan una información que no compite sino que complementa la que emiten las autoridades de salud. El mejor conocimiento epidemiológico será de utilidad para que los clínicos puedan tomar mejores decisiones de diagnóstico y tratamiento.

Referencias

1. Polansky, L., Outin-Blenman, S. y Moen, A., "Improved global capacity for influenza surveillance", *Emerg Infect Dis*, 2016, 22 (6): 993-1001.
2. Secretaría de Salud, Información epidemiológica. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/informacion-epidemiologica>. Consultada: 23 de enero de 2019.
3. Ojeda, S., Munive, R., Moreno, L.C., Torres, A. y Melgar, V., "Epidemiología de las infecciones respiratorias en pacientes pediátricos empleando metodología de PCR múltiple", *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*, 2016, 63: 190-195.
4. Reina, J. y Dueñas, J., "Coinfecciones respiratorias entre los virus gripales y el virus respiratorio sincitial (2014-2017)", *An Pediatr* (Barcelona), 2018, 90 (2): 118-119.
5. Castro-Cárdenas, L., Llaca-Díaz, J., Pérez-Chávez, F., Gómez-Espinel, I. y Flores-Aréchiga, A., "Estudio comparativo entre una prueba rápida y RT-PCR tiempo real en el diagnóstico de influenza A/H1N1 2009", *Salud Pública Méx*, 2011 53: 329-333.
6. <https://www.quidel.com/immunoassays/rapid-influenza-tests/sofia-influenza-fia>. Consultada: 21 de octubre de 2018.
7. <https://www.biomerieux-diagnostics.com/filmarray-respiratory-panel>. Consultada: 21 de octubre de 2018.
8. Kilgore, P., Salim, A., Zervos, M. y Schmitt, H., "Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention", *Clin Microbiol Rev*, 2016, 29 :449-4869.
9. Klein, N.P., Bartlett, J., Fireman, B. y Baxter, R., "Waning Tdap effectiveness in adolescents", *Pediatrics*, 2016, 137: 1-9.