

29. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for Pediatric Deaths Associated with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection – United States, April–August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58(34):941–7.29.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospitalized Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection – California, April–May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:1–5.
30. Public Health Agency of Canada. FluWatch. October 11 to October 17 2009 [consultado 24 oct 2009]. Disponible en http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/09-10/w41_09/pdf/fw2009-41-eng.pdf.
31. Health Protection Agency. HPA Weekly National Influenza Report, 22 October 2009 (Week 43) [consultado 23 oct 2009]. Disponible en http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1254510639308.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection – Mexico, March–May, 2009 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58: 585–9.
33. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, et al. Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. *N Engl J Med.* 2009;361:674–9.
34. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009;361:680–9.
35. Ministerio de Sanidad y Política Social. Informe semanal de situación gripe pandémica A (H1N1). Jueves, 22 de octubre de 2009 [consultado 23 oct 2009]. Disponible en <http://www.msc.es/servCiudadanos/alertas/informesGripeA/091022.htm>.
36. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Vigilancia de la gripe en España. Semana 41/2009 (del 11 al 17 de octubre de 2009). [consultado 23 oct 2009]. Disponible en <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/grn4109.pdf>.
37. Ministerio de Sanidad y Política Social. Subcomité de vigilancia. Plan Nacional de Preparación y Respuesta frente a una pandemia de gripe. Análisis descriptivo de los casos fallecidos en España [consultado 16 oct 2009]. Disponible en <http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/informacionFallecidosH1N1090924.pdf>.
38. Ministerio de Sanidad y Política Social. Subcomité de vigilancia. Plan Nacional de Preparación y Respuesta frente a una pandemia de gripe. Vigilancia epidemiológica de los casos humanos graves de infección por virus pandémico (H1N1) 2009 en España. Informe de situación a fecha 24.09.2009. [consultado 16 oct 2009]. Disponible en http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/Informe_Situacion_240909.pdf.
39. Ministerio de Sanidad y Consumo. Información importante sobre la gripe A (H1N1) [consultado 14 ago 2009]. Disponible en <http://www.msc.es/servCiudadanos/alertas/preguntasFrecuentes.htm#enlaceo>.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for clinicians on the prevention and treatment of novel influenza A (H1N1) influenza virus Infection in infants and young children [consultado 14 ago 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/childrentreatment.htm>.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance on Antiviral Recommendations for Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection and Their Close Contacts [consultado 14 ago 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>.
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58: 521–4.
43. Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P, for the epidemic intelligence team at InVS. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill.* 2009;14(33):pii=19309 [consultado 20 ago 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19309>.
44. Ministerio de Sanidad y Política Social. Actuaciones ante la detección de casos de infección por nuevo virus de la gripe A (H1N1) [consultado 2 oct 2009]. Disponible en http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/ActuacionesanteDeteccionCasos_AH1N1_090728.pdf.
45. ECDC Interim Risk Assessment. Pandemic H1N1 2009 25 September 2009 [consultado 3 oct 2009]. Disponible en http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/0908_Influenza_AH1N1_Risk_Assessment.pdf.

doi: 10.1016/j.anpedi.2009.11.005

Diagnóstico clínico y de laboratorio

El diagnóstico de la gripe pandémica A (H1N1) plantea diferentes retos según se aborde desde un punto de vista epidemiológico o clínico. Existe un interés epidemiológico claro por controlar al máximo la expansión y alcance de la nueva gripe, que apoyaría el diagnóstico microbiológico preciso de todos los pacientes con métodos válidos. Este interés contrasta con la realidad clínica, en la que debe considerarse la factibilidad del diagnóstico microbiológico en periodo epidémico, la disponibilidad y validez de las pruebas rápidas en los puntos de asistencia a pacientes y su rendimiento clínico.

La confirmación diagnóstica de la infección requiere el empleo de técnicas complejas como el cultivo viral o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Por el retraso que implica el cultivo viral (días), las técnicas más recomendables son las basadas en la detección de material genómico, principalmente la PCR en tiempo real (RT-PCR), que pueden ofrecer resultados en horas. Aunque disponemos de pruebas de diagnóstico rápido, basadas en la detección de antígenos virales, que pueden facilitar resultados en pocos minutos, estas pruebas son caras, no permiten el diagnóstico específico de subtipos virales y su sensibilidad es limitada en comparación con las pruebas de referencia. Considerando estas limitaciones la utilidad de las pruebas rápidas dependerá no sólo de su validez sino de que demuestren su rendimiento en comparación con el diagnóstico de presunción clínico.

Asimismo, en la gripe pandémica deben tenerse en cuenta los criterios clínicos que permiten establecer un diagnóstico de sospecha, y seleccionar los pacientes candidatos para la realización de pruebas de confirmación microbiológica. Para ello interesa conocer la capacidad predictiva de los signos y síntomas en distintos escenarios asistenciales. En este sentido resultará fundamental establecer si puede diferenciarse en base a criterios clínicos la gripe pandémica de otros síndromes gripales.

¿Qué criterios clínicos debe cumplir un paciente para poder ser catalogado de gripe pandémica A (H1N1)?

En una revisión sistemática (RS)¹ sobre signos y síntomas de la gripe, con una muestra de estudios que incluye a adultos y

niños, no se encontró ningún signo o síntoma aislado que diera lugar a un cociente de probabilidad (CP) positivo superior a 2 (se consideran útiles para el diagnóstico CP+ > 2 y CP- < 0,5). Sin embargo, la ausencia de algunos síntomas daba un CP- < 0,5 indicando menor probabilidad de gripe: ausencia de fiebre (CP-: 0,40; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,25–0,66), tos (CP-: 0,42; IC 95% 0,31–0,57) o congestión nasal (CP-: 0,49; IC 95% 0,42–0,59).

En una serie de niños menores de 13 años, atendidos en atención primaria por síntomas de infección respiratoria a los que se realizó cultivo viral^{2,3}, la fiebre estuvo presente en el 95% de los 353 con cultivo positivo, sólo una cuarta parte presentaron tos, la mayoría tenían rinitis en los primeros días y uno de cada diez niños tuvo síntomas gastrointestinales. En esta misma serie, no hubo diferencias en la clínica entre los casos con gripe A y gripe B³. Con respecto a la validez del diagnóstico clínico, sin especificar síntomas o signos, mostró entre los siete y los 13 años una sensibilidad del 53% y una especificidad del 87%, mientras que en el grupo de menores de 3 años las cifras fueron 21% y 93%, respectivamente⁴.

Friedman y cols⁵ encontraron que en niños con fiebre (<17 años) atendidos en un servicio de urgencias, la presencia de tos, cefalea y faringitis se asociaba a cultivo positivo, con una sensibilidad del 80% (IC 95%: 69–91) y una especificidad del 78% (IC 95%: 67–89).

Respecto al nuevo virus A (H1N1) interesa destacar una serie de casos pediátricos ingresados en un hospital del Reino Unido entre los meses de junio y julio de 2009⁶. La mediana de edad era 5,7 años (intervalo entre 0,1 y 16,3 años). El 40,8% de los pacientes no cumplían los criterios oficiales de caso (29/71). El 18,7% de los casos no tuvieron fiebre (12/64). Después de la fiebre los síntomas más comunes fueron tos (49/67) y rinorrea (45/73); otros síntomas fueron: disnea, polipnea, distrés respiratorio, dolor faríngeo, cefalea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mialgias y convulsiones febriles. El 40,2% de los pacientes tenían enfermedades previas (31/77): asma, enfermedad pulmonar crónica, retraso

del desarrollo, inmunodeficiencia, prematuridad, enfermedades metabólicas y endocrinológicas.

En diversos artículos^{7–10} se describe la clínica de series de casos de gripe pandémica declarados. La presencia conjunta de fiebre mayor de 37,5° y tos estuvo presente en más del 80% de los casos. En Alemania⁹, sobre 10.000 casos detectados hasta agosto, la fiebre sólo estuvo presente en el 78%.

Según un documento publicado por el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) el 25 de septiembre de 2009, existen indicios, derivados del estudio de contactos, de la existencia de casos asintomáticos. Para saber con precisión su cuantía será necesario esperar a los resultados de los estudios serológicos que están en marcha. Se supone que entre el 33 y el 50% de las infecciones pueden ser asintomáticas¹¹.

Criterios definitorios de caso: los criterios definitorios de caso han sido establecidos por consenso, no existiendo estudios de validación de los mismos en muestras de pacientes con gripe pandémica. En la [tabla 1](#) se presentan los criterios de gripe dictados el 28 de mayo de 2008 por el ECDC.

¿Qué pruebas de laboratorio deben realizarse en pacientes sospechosos de padecer gripe pandémica (H1N1) 2009?; ¿deben establecerse criterios diferentes en función de la gravedad o los factores de riesgo previos?

Existen diferentes tipos de pruebas diagnósticas para detectar la presencia de virus de la gripe en muestras respiratorias, incluyendo pruebas de detección antigénica, aislamiento de virus en cultivo celular o detección de ácidos nucleicos específicos mediante PCR. Estas pruebas difieren en cuanto a sensibilidad y especificidad, disponibilidad comercial, tiempo necesario para obtener resultados y capacidad para distinguir entre diferentes tipos de virus (A, B o C) o subtipos de virus A (nuevo virus pandémico

Tabla 1 Definición de caso y clasificación de la nueva gripe A (H1N1). ECDC

| | |
|-----------------------|---|
| Criterios clínicos | Persona que presenta al menos, uno de estos tres signos: <ul style="list-style-type: none"> ● Fiebre > 38 °C CON síntomas de infección respiratoria aguda*. ● Neumonía (enfermedad respiratoria grave). ● Muerte por causa de una enfermedad respiratoria aguda idiopática. |
| Criterios analíticos | Al menos una de las siguientes pruebas positivas: <ul style="list-style-type: none"> ● RT- PCR ● Cultivo vírico ● Aumento de 4 veces el título de anticuerpos neutralizantes frente a nuevo virus de la gripe A/H1N1 (implica la necesidad de sueros seriados, uno de la fase aguda de la enfermedad y otro de la fase de convalecencia, mínimo 10 a 14 días después). |
| Clasificación de caso | A. CASO SOSPECHOSO: cualquier persona que cumpla criterios clínicos B. CASO PROBABLE: cualquier persona que cumpla los criterios clínicos y presente infección por virus de la gripe A o AH1 no subtipable. C. CASO CONFIRMADO: cualquier persona con confirmación de laboratorio de nuevo virus de la gripe A/H1N1. |

*Signos o síntomas de infección respiratoria aguda: tos, dificultad respiratoria, rinorrea, dolor de garganta. Pueden ir acompañados de diarrea y vómitos, cefalea, mialgias y malestar general. ECDC: European Center for Disease Prevention and Control.

H1N1, virus estacional H1N1, virus estacional H3N2). En la [tabla 2](#) se presentan las características de las principales pruebas diagnósticas disponibles¹²⁻¹⁴.

Considerando la mayor validez y relativa rapidez de las técnicas de detección genómica (PCR), éstas serían las pruebas ideales para el diagnóstico de la gripe pandémica. A pesar de la reconocida falta de estandarización de estas técnicas, existe información suficiente como para aceptar la validez de sus diagnósticos¹⁵⁻²². No obstante, en una situación epidémica, resulta inviable su uso masivo, al menos como prueba de diagnóstico clínico generalizado. Por ello, tendremos que considerar criterios de coste y utilidad para la selección de pacientes candidatos a su empleo.

Por tanto, en la mayoría de los pacientes con sospecha de gripe, la alternativa a considerar al diagnóstico clínico empírico es el empleo de pruebas de diagnóstico rápido, que si bien no permiten identificar el subtipo de virus, podrían orientar en el manejo del paciente.

Las pruebas de diagnóstico rápido más empleadas se basan en la detección de antígeno viral mediante inmunocromatografía o inmunoanálisis. Ofrecen resultados en menos de 30 min, pudiendo ser realizadas en laboratorios clínicos o, algunas de ellas, a la cabecera del enfermo, por lo que podrían ser útiles en la toma de decisiones clínicas. Las pruebas rápidas comercializadas pueden detectar virus gripales A y B, en conjunto o por separado, o detectar sólo virus A¹³, pero ninguna puede distinguir entre subtipos de virus de la gripe A. Aunque se han elaborado pruebas rápidas para la detección de subtipos específicos de virus, la mayoría para uso animal con la gripe aviar, su validez no está establecida²³.

Validez de las pruebas rápidas para el nuevo virus de la gripe pandémica A (H1N1)

Aunque en estudios con diluciones de cultivos del nuevo virus de la gripe A (H1N1) las pruebas rápidas comercializadas se han mostrado reactivas^{24,25}, se cuenta con pocos datos publicados sobre su validez en muestras clínicas²⁶⁻²⁸. Es previsible que su sensibilidad varíe en función de los subtipos analizados, en un intervalo similar al observado con el virus estacional. La sensibilidad relativa observada en 45 muestras positivas para el nuevo virus con las pruebas BinaxNOW Influenza A+B (Binax), Directigen EZ Flu A+B (Becton Dickinson) y QuickVue Influenza A+B (Quidel) se situó en un intervalo entre el 40 y el 69%, siendo menor cuanto menor era la carga viral de las muestras. Otro estudio similar sobre 84 muestras encontró resultados en un intervalo entre 38,3% y 53,3%²⁹. En un reciente y amplio estudio con 1.831 muestras respiratorias (123 positivas para la nueva gripe A) la sensibilidad y especificidad de Binax Now A+B y 3 M Rapid Detection Flu A+B en conjunto con respecto a un patrón combinado (inmunofluorescencia, cultivo y prueba rápida; identificación de subtipos en los positivos) fue de 21,2% y 99,5%²⁸. Comparando Binax Now y 3 M Rapid Detection con respecto al cultivo viral las sensibilidades para los nuevos virus A H1N1 fueron de 9,6% y 40%, valores similares a los observados con el conjunto de virus de la gripe A²⁸. En otra serie de 49 casos, la sensibilidad de Remel

Xpect Flu A&B respecto a una RT-PCR fue de 47% y la especificidad 86%³⁰.

Validez de las pruebas rápidas para virus de la gripe estacional

En una RS de 28 trabajos en los que se evaluó la validez de cinco pruebas sobre población pediátrica o general, empleando como patrón de referencia en la mayoría el cultivo viral (sólo en dos una RT-PCR)³¹. No se valoró la calidad de los estudios, por lo que las estimaciones de validez podrían estar sesgadas. Las medianas de sensibilidad y especificidad observadas fueron: para ZstatFlu (ZymeTx) 68,8% y 83%; para Directigen Flu A (Becton Dickinson) 87,2% y 98,1%; para Directigen Flu A+B (Becton Dickinson) 89,8% y 98,7% con el virus A y 87,5% y 96,8% con el virus B; para FLU OIA (Termo BioStar) 71,8% y 82%; y para QuickVue Influenza (Quidel) 79,2% y 91,9%. Es previsible que las sensibilidades hubieran sido menores si se hubieran comparado con técnicas de PCR.

En los últimos años se han publicado otros estudios³²⁻⁵⁵ con pruebas ya evaluadas en la RS de Uyeki31 y otras adicionales (ImmunoCard STAT Flu A y B, Binax NowFlu A+B, Xpect FluA/B, SD Bioline, actim Influenza A&B) con resultados de sensibilidad moderada-baja y especificidad alta. La información disponible no permite establecer una jerarquía clara entre las distintas pruebas. En conjunto la sensibilidad para el virus B de la gripe se ha situado entre un 20 a 30% por debajo de la del virus A.

Como resumen del conjunto de estudios que han evaluado pruebas de diagnóstico rápido, la sensibilidad es moderada-baja, encontrándose en un intervalo entre 50 y 80% para la gripe A estacional (valores menores para la gripe B), previsiblemente menor para la nueva gripe pandémica. La especificidad se encuentra alrededor del 90-99%, pudiendo ser similar para el nuevo virus. Un resultado negativo apenas orientará en el diagnóstico de gripe, mientras que un resultado positivo incrementaría de forma importante su verosimilitud (para una probabilidad preprueba de 25%, sensibilidad de 50% y especificidad de 95%, la probabilidad postprueba negativa sería 14,9% y la positiva 76,9%).

Validez según las características de la muestra

La calidad de las muestras influye en la sensibilidad de las técnicas. Así, se ha descrito que las muestras de lactantes tienen mayor rendimiento que las de niños más mayores^{38,40,47,55}, en probable relación con una mayor carga viral en sus secreciones respiratorias³⁸. También resulta importante el tipo de muestra, la calidad de la técnica de recogida, el retraso desde el inicio del cuadro, la demora en su procesamiento y las condiciones de almacenamiento y transporte.

Para alguna prueba rápida, se ha encontrado una superior sensibilidad de muestras obtenidas mediante frotis nasofaríngeo, con respecto al lavado nasofaríngeo, pero no con respecto al frotis nasal³²; aunque estas diferencias no se han observado con otras pruebas⁵⁶. En un estudio con técnicas de RT-PCR, no se encontraron diferencias entre el aspirado y el frotis nasofaríngeo, sugiriendo que el frotis podría tener más aceptación y generar menor riesgo de difusión viral⁵⁷.

Tabla 2 Características de las principales pruebas diagnósticas disponibles (adaptado de protocolo del MSC, protocolo de la SEIMC y CDC)

| Tipo de prueba | Virus | Tiempo | Ventajas | Inconvenientes |
|---|--|------------------------|---|--|
| Técnicas y componente viral detectado | | | | |
| Pruebas rápidas ^a Inmunocromatografía o inmunoensayo Detectan antígenos virales | A y B por separado o en conjunto No diferencia subtipos | 15–20 min | Aceptable especificidad Algunas disponibles en los puntos de asistencia Puede hacerse de urgencia (a una muestra) Prueba de referencia | Baja sensibilidad Puede afectar la calidad de la técnica Escasa experiencia con el nuevo virus A H1N1 Poco estandarizada (heterogeneidad entre pruebas) |
| Técnicas de amplificación genómica basadas en PCR | A, B y C | 3–16 h (RT-PCR) | | Requiere equipamiento complejo y personal muy adiestrado |
| PCR convencional o a tiempo real (preferible) Detectan ácidos nucleicos | Detecta subtipos virales | | Alta sensibilidad (superior al cultivo) y especificidad Permite identificar el nuevo virus A H1N1 Relativamente rápida (si se evitan demoras ajenas a la técnica) Podría cuantificar carga viral Prueba de referencia | Detecta genoma viral pero no informa de la viabilidad del virus |
| Cultivo viral | A, B, y C | 2–7 días | | Lenta (limita la utilidad clínica) Sensibilidad menor que la PCR |
| Detectan partículas virales viables | Detecta subtipos virales y otros virus | | Aceptable sensibilidad (dependiente de la calidad de la muestra y de la carga viral) Alta especificidad Interés en vigilancia seroepidemiológica | |
| Detección de la respuesta inmunitaria humoral específica Anticuerpos frente a la hemaglutinina del virus | No suele distinguir el tipo de virus gripal | > 15 días (dos sueros) | Permite diagnósticos retrospectivos | Escaso interés clínico (requiere sueros pareados con al menos 2 semanas de intervalo) |

^aLas características de las pruebas rápidas no incluyen las de las técnicas de inmunofluorescencia.

¿Resultan útiles las pruebas de diagnóstico rápido en el manejo de pacientes con sospecha de gripe pandémica (H1N1) en consultas de centros de salud y servicios de urgencias y permiten diferenciar la gripe pandémica de la gripe estacional?

Se han realizado ensayos clínicos para valorar el impacto del uso de pruebas de diagnóstico rápido en servicios de urgencias sobre la realización de hemogramas, cultivos, radiografías de tórax, duración de la espera y prescripción de antibióticos, encontrando algunas diferencias a expensas, fundamentalmente, de la reducción de procedimientos entre los casos con resultado positivo^{36, 58-61}. Una reciente RS, que resume los resultados de tres ensayos clínicos aleatorizados y uno cuasialeatorizado, mostró una reducción significativa en la realización de radiografías de tórax (RR: 0,77, IC 95%: 0,65 a 0,91), pero no de la estancia o de la petición de análisis de orina o sangre⁶⁰.

En urgencias hospitalarias⁶², en niños menores de 36 meses, la inclusión de un test de diagnóstico rápido de gripe redujo en los casos con un resultado positivo la estancia en el hospital y el número de procedimientos (análisis de orina y sangre, radiografías de tórax y punción lumbar). En un servicio de urgencias pediátrico en Francia⁶³ se encontró una reducción de análisis, especialmente de urocultivos.

Además de los anteriores trabajos realizados en el entorno hospitalario, se han realizado algunos en el medio extrahospitalario. De la Rocque y cols⁶⁴ encontraron una reducción de procedimientos y un menor uso de antibióticos en casos con prueba rápida positiva. Cohen y cols⁶⁵ encontraron igualmente una reducción del uso de antibióticos, por parte de los médicos que disponían de la prueba rápida.

Estos estudios sugieren que disponer de test de diagnóstico rápido da lugar a una reducción en los procedimientos prescindibles, tiempos de espera y uso de antibióticos entre los casos con resultado positivo. Por ello la utilidad de las pruebas depende de la frecuencia de infección y el tipo de paciente al que se aplique; si un paciente se encuentra en una situación clínica en la que la realización de procedimientos, el ingreso hospitalario o la prescripción de antibióticos es altamente probable, el uso de pruebas de diagnóstico rápido tendrá mayor impacto. Esto podría corresponder a lactantes, atendidos en urgencias hospitalarias en periodo epidémico, sin foco claro y con cierta afectación general; de ellos sólo se verían beneficiados los que tuvieran un resultado positivo (para una prevalencia del 25% y una sensibilidad del 50%, sólo uno de cada 8). Lamentablemente, no contamos con estimaciones válidas de coste-efectividad aplicables a nuestro medio; en un modelo teórico norteamericano con algunas asunciones dudosas, en el que se analizaban el coste-efectividad de las pruebas de diagnóstico rápido y del uso empírico de antivirales, las pruebas rápidas sólo resultaban coste-efectivas cuando la probabilidad de gripe era superior al 60%⁶⁶. Desde el punto de vista epidemiológico, pueden resultar útiles en la detección del comienzo de una epidemia, aunque no permiten diferenciar el subtipo de virus implicado (gripe pandémica A H1N1 y estacional).

Cuadro resumen

- El diagnóstico de gripe pandémica no puede efectuarse con seguridad a partir de la sintomatología clínica. En presencia de síntomas gripales resulta fundamental conocer la epidemiología local en cada momento para establecer el riesgo de infección de un paciente (Grado B; Nivel de evidencia 2b).
- El diagnóstico de infección por virus de la nueva gripe pandémica sólo puede establecerse mediante cultivo viral o técnicas de PCR. Desde el punto de vista clínico la RT-PCR es la prueba más recomendada para la confirmación diagnóstica. No parece factible el uso generalizado de estas pruebas en el curso de una epidemia, por lo que deben establecerse indicaciones por consenso basadas en nivel de riesgo (Grado de recomendación: B; Nivel de evidencia 2 b).
- Las pruebas de diagnóstico rápido son poco sensibles para el diagnóstico de infección gripal y no permiten distinguir entre subtipos virales (gripe A estacional o pandémica). Su especificidad es suficientemente alta, como para que los resultados positivos sean aceptables, desde el punto de vista clínico. La confirmación diagnóstica y en su caso la identificación de subtipo viral requerirá el empleo de otras pruebas, cuya indicación se valorará en función del interés epidemiológico o la gravedad del caso (Grado de recomendación: B; Nivel de evidencia 2 b).
- Se recomienda el empleo de muestras de frotis o aspirado nasofaríngeo para la realización de pruebas diagnósticas, aunque para las pruebas de diagnóstico rápido podría ser preferible el frotis (Grado de recomendación: B; Nivel de evidencia 2 b).
- No se recomienda el uso generalizado de pruebas de diagnóstico rápido para el manejo de pacientes con sospecha de gripe. Estas pruebas podrían resultar clínicamente útiles en pacientes con alto riesgo de infección, potencialmente expuestos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos o ingreso hospitalario, aunque no podemos estimar su coste-efectividad (Grado de recomendación: C; extrapolación de nivel de evidencia 2 b y 3 b).

Bibliografía

1. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? JAMA. 2005;293:987-97.
2. Ebell M, White L, Canals T. A systematic review of the history and Physical examination to diagnosis influenza. JABFP. 2004;17:1-5.
3. Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, Vainionpää R, Heikkinen T. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:372-5.
4. Peltola V, Reunanen T, Ziegler T, et al. Accuracy of clinical diagnosis of influenza in out patient children. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1198-200.
5. Friedman MJ, Attia MW. Clinical predictors of influenza in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:391-4.
6. Hackett S, Hill L, Patel J, Ratnaraja N, Ifeyinwa A, Farooqi M, et al. Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. *Lancet*. 2009;374:605.

7. Dawood FS JS, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009;360:2605–15.
8. Surveillance Group for New Influenza A(H1N1) Virus Investigation and Control in Spain. New influenza A(H1N1) virus infections in Spain, April-May 2009. [consultado 27 de agosto 2009]. *Euro Surveill*. 2009;14(19):pii=19209. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19209>.
9. Gilsdorf A, Poggensee G, on behalf of the working group pandemic influenza A(H1N1)v. Influenza A(H1N1)v in Germany: the first 10,000 cases. *Euro Surveill*. 2009;14(34):pii=19318. [consultado 27 de agosto 2009]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19318>.
10. Grupo de Vigilancia para la Investigación y Control del nuevo virus de la Gripe A(H1N1) en España. Casos humanos de infección por nuevo virus de la gripe A(H1N1). Evolución de la situación en España. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2009;17:1–4.
11. ECDC. Interim Risk Assessment. Pandemic H1N1 2009. Stockholm, September 2009. [consultado 12 octubre 2009]. Disponible en http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/0908_influenza_AH1N1_Risk_Assessment.pdf.
12. Comité Asesor para el uso de pruebas diagnósticas para la nueva gripe A (H1N1). Protocolo de uso de pruebas diagnósticas para la nueva gripe pandémica A (H1N1). Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. Agosto 2009.
13. Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, Tenorio A, Casas I, Pozo F, Ruiz G, et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones virales respiratorias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:168–77.
14. Interim Guidance for the Detection of Novel Influenza A Virus Using Rapid Influenza Diagnostic Tests. Fecha de consulta 23 de agosto de 2009; URL disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu>.
15. Bose ME, Beck ET, Ledebner N, Kehl SC, Jurgens LA, Patitucci T, et al. Rapid semi-automated Subtyping of influenza during the 2009 swine-origin influenza A H1N1 virus epidemic in Milwaukee, Wisconsin. *J Clin Microbiol*. 2009;47:2779–86.
16. He J, Bose ME, Beck ET, Fan J, Tiwari S, Metallo J, et al. Rapid Multiplex RT-PCR typing of influenza A and B, and subtyping of influenza A into H1, 2, 3, 5, 7, 9, N1 (human), N1 (animal), N2 and N7 including typing of novel swine-origin Influenza A (H1N1) Virus during current 2009 outbreak in Milwaukee, Wisconsin. *J Clin Microbiol*. 2009;47:2772–8.
17. Whitley DM, Bialasiewicz S, Bletchly C, Faux CE, Harrower B, Gould AR, et al. Detection of novel influenza A(H1N1) virus by real-time RT-PCR. *J Clin Virol*. 2009;45:203–4.
18. Mahony JB, Hatchette T, Ojkic D, Drews SJ, Gubbay J, Low DE, et al. Multiplex PCR tests sentinel the appearance of pandemic influenza viruses including H1N1 swine influenza. *J Clin Virol*. 2009;45:200–2.
19. Poon LL, Chan KH, Smith GJ, Leung CS, Guan Y, Yuen KY, et al. Molecular detection of a novel human influenza (H1N1) of pandemic potential by conventional and real-time quantitative RT-PCR assays. *Clin Chem*. 2009;55:1555–8.
20. Bolotin S, De Lima C, Choi KW, Lombos E, Burton L, Mazzulli T, et al. Validation of the TaqMan Influenza A Detection Kit and a rapid automated total nucleic acid extraction method to detect influenza A virus in nasopharyngeal specimens. *Ann Clin Lab Sci*. 2009;39:155–9.
21. Bolotin S, Robertson AV, Eshaghi A, De Lima C, Lombos E, Chong-King E, et al. Development of a novel real-time reverse-transcriptase PCR method for the detection of H275Y positive influenza A H1N1 isolates. *J Virol Methods*. 2009;158:190–4.
22. Huang Y, Tang H, Duffy S, Hong Y, Norman S, Ghosh M, et al. Multiplex assay for simultaneously typing and subtyping influenza viruses by use of an electronic microarray. *J Clin Microbiol*. 2009;47:390–6.
23. Taylor J, McPhie K, Druce J, Birch C, Dwyer DE. Evaluation of twenty rapid antigen tests for the detection of human influenza A H5N1, H3N2, H1N1, and B viruses. *J Med Virol*. 2009;81:1918–22.
24. Hurt AC, Baas C, Deng YM, Roberts S, Kelso A, Barr IG. Performance of influenza rapid point-of-care tests in the detection of swine lineage A(H1N1) influenza viruses. *Influenza Other Respi Viruses*. 2009;3:171–6.
25. Chan KH, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yuen KY, Peiris JS. Analytical sensitivity of rapid influenza antigen detection tests for swine-origin influenza virus (H1N1). *J Clin Virol*. 2009;45:205–7.
26. Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-Test Sensitivity for Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N Engl J Med*. 2009;361:728–9.
27. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) Virus-United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:826–9.
28. Ginocchio CC, Zhang F, Manjia R, Arora S, Bornfreund M, Falk L, et al. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. *J Clin Virol*. 2009;45:191–5.
29. Vasoo S, Stevens J, Singh K. Rapid Antigen Tests for Diagnosis of Pandemic (Swine) Influenza A/H1N1. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1090–3.
30. Performance of rapid influenza diagnostic tests during two school outbreaks of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection-Connecticut, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:1029–32.
31. Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:164–77.
32. Agoritsas K, Mack K, Bonsu BK, Goodman D, Salamon D, Marcon MJ. Evaluation of the Quidel QuickVue test for detection of influenza A and B viruses in the pediatric emergency medicine setting by use of three specimen collection methods. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2638–41.
33. Simmerman JM, Chittaganpitch M, Erdman D, Sawatwong P, Uyeki TM, Dowell SF. Field performance and new uses of rapid influenza testing in Thailand. *Int J Infect Dis*. 2007;11:166–71.
34. Uyeki TM, Prasad R, Vukotich C, Stebbins S, Rinaldo CR, Ferng YH, et al. Low sensitivity of rapid diagnostic test for influenza. *Clin Infect Dis*. 2009;48:e89–92.
35. Arsene S, Vabret A, Dina J, Tecu C, Brouard J, Eckard P, et al. Comparison of the quick view influenza test (Quidel) to an immunofluorescence assay for the detection of influenza virus infections. *Roum Arch Microbiol Immunol*. 2004;63:235–43.
36. Poehling KA, Zhu Y, Tang YW, Edwards K. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:713–8.
37. Cazacu AC, Greer J, Taherivand M, Demmler GJ. Comparison of lateral-flow immunoassay and enzyme immunoassay with viral culture for rapid detection of influenza virus in nasal wash specimens from children. *J Clin Microbiol*. 2003;41:2132–4.
38. Cheng CK, Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, Seto WH, Yung R, et al. Factors affecting QuickVue Influenza A+B rapid test performance in the community setting. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;65:35–41.
39. Harnden A, Brueggemann A, Shepperd S, White J, Hayward AC, Zambon M, et al. Near patient testing for influenza in children in primary care: comparison with laboratory test. *Bmj*. 2003;326:480.
40. Alexander R, Hurt AC, Lamb D, Wong FY, Hampson AW, Barr IG. A comparison of a rapid test for influenza with laboratory-based diagnosis in a paediatric population. *Commun Dis Intell*. 2005;29:272–6.
41. Cazacu AC, Chung SE, Greer J, Demmler GJ. Comparison of the directigen flu A+B membrane enzyme immunoassay with viral

- culture for rapid detection of influenza A and B viruses in respiratory specimens. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3707–10.
42. Rahman M, Kieke BA, Vandermause MF, Mitchell PD, Greenlee RT, Belongia EA. Performance of Directigen flu A+B enzyme immunoassay and direct fluorescent assay for detection of influenza infection during the 2004–2005 season. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;58:413–8.
 43. Reina J, Ferrer F, Marinescu C. Utilidad de la detección antigénica rápida frente a los virus gripales en la población pediátrica. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:178–80.
 44. Booth S, Baleriola C, Rawlinson WD. Comparison of two rapid influenza A/B test kits with reference methods showing high specificity and sensitivity for influenza A infection. *J Med Virol.* 2006;78:619–22.
 45. Weitzel T, Schnabel E, Dieckmann S, Borner U, Schweiger B. Evaluation of a new point-of-care test for influenza A and B virus in travellers with influenza-like symptoms. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:665–9.
 46. Cruz AT, Cazacu AC, Greer JM, Demmler GJ. Rapid assays for the diagnosis of influenza A and B viruses in patients evaluated at a large tertiary care children's hospital during two consecutive winter seasons. *J Clin Virol.* 2008;41:143–7.
 47. Cruz AT, Cazacu AC, McBride LJ, Greer JM, Demmler GJ. Performance characteristics of a rapid immunochromatographic assay for detection of influenza virus in children during the 2003 to 2004 influenza season. *Ann Emerg Med.* 2006;47:250–4.
 48. Rahman M, Vandermause MF, Kieke BA, Belongia EA. Performance of Binax NOW Flu A and B and direct fluorescent assay in comparison with a composite of viral culture or reverse transcription polymerase chain reaction for detection of influenza infection during the 2006 to 2007 season. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;62:162–6.
 49. Cazacu AC, Demmler GJ, Neuman MA, Forbes BA, Chung S, Greer J, et al. Comparison of a new lateral-flow chromatographic membrane immunoassay to viral culture for rapid detection and differentiation of influenza A and B viruses in respiratory specimens. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3661–4.
 50. Yoo Y, Sohn JW, Park DW, Kim JY, Shin HK, Lee Y, et al. Clinical evaluation of the SD Bioline influenza virus antigen test for rapid detection of influenza viruses A and B in children and adults during the influenza season. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14:1050–2.
 51. Ghebremedhin B, Engelmann I, König W, König B. Comparison of the performance of the rapid antigen detection actim Influenza A&B test and RT-PCR in different respiratory specimens. *J Med Microbiol.* 2009;58:365–70.
 52. Rawlinson WD, Waliuzzaman ZM, Fennell M, Appleman JR, Shimasaki CD, Carter IW. New point of care test is highly specific but less sensitive for influenza virus A and B in children and adults. *J Med Virol.* 2004;74:127–31.
 53. Grijalva CG, Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Staat MA, Iwane MK, et al. Accuracy and interpretation of rapid influenza tests in children. *Pediatrics.* 2007;119:e6–11.
 54. Ruest A, Michaud S, Deslandes S, Frost EH. Comparison of the Directigen flu A+B test, the QuickVue influenza test, and clinical case definition to viral culture and reverse transcription-PCR for rapid diagnosis of influenza virus infection. *J Clin Microbiol.* 2003;41:3487–93.
 55. Hurt AC, Alexander R, Hibbert J, Deed N, Barr IG. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J Clin Virol.* 2007;39:132–5.
 56. Covalciuc KA, Webb KH, Carlson CA. Comparison of four clinical specimen types for detection of influenza A and B viruses by optical immunoassay (FLU OIA test) and cell culture methods. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3971–4.
 57. Chan KH, Peiris JS, Lim W, Nicholls JM, Chiu SS. Comparison of nasopharyngeal flocced swabs and aspirates for rapid diagnosis of respiratory viruses in children. *J Clin Virol.* 2008;42:65–9.
 58. Abanses JC, Dowd MD, Simon SD, Sharma V. Impact of rapid influenza testing at triage on management of febrile infants and young children. *Pediatr Emerg Care.* 2006;22:145–9.
 59. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. 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;112:363–7.
 60. Doan Q, Enarson P, Kisson N, Klassen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006452. doi:10.1002/14651858.CD006452.pub2.
 61. Iyer SB, Gerber MA, Pomerantz WJ, Mortensen JE, Ruddy RM. Effect of point-of-care influenza testing on management of febrile children. *Acad Emerg Med.* 2006;13:1259–68.
 62. Benito-Fernandez J, Vazquez-Ronco MA, Morteruel-Aizkuren E, Mintegui-Raso S, Sanchez-Etxaniz J, Fernandez-Landaluce A. Impact of rapid viral testing for influenza A and B viruses on management of febrile infants without signs of focal infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:1153–7.
 63. Pierron S, Haas H, Berlioz M, Ollier L, Albertini M. Intérêt du test de diagnostic rapide de la grippe aux urgences pédiatriques chez tout enfant âgé de moins de 6 ans et fébrile, en période épidémique. *Arch Pediatr.* 2008;15:1283–8.
 64. de La Rocque F, Lecuyer A, Wollner C, d'Athis P, Pecking M, Thollot F, et al. Impact des tests de diagnostic rapide de la grippe dans la prise en charge des enfants en période d'épidémie en pédiatrie de ville. *Arch Pediatr.* 2009;16:288–93.
 65. Cohen R, Thollot F, Lecuyer A, Koskas M, Touitou R, Boucherat M, et al. Impact des tests de diagnostic rapide en ville dans la prise en charge des enfants en période de grippe. *Arch Pediatr.* 2007;14:926–31.
 66. Rothberg MB, Fisher D, Kelly B, Rose DN. Management of influenza symptoms in healthy children: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:1055–62.
- doi: 10.1016/j.anpedi.2009.11.006

Medidas físicas de prevención

Los virus de la gripe se transmiten a través de secreciones respiratorias, liberándose desde 24–48 h antes de la aparición de la enfermedad, siendo casi imperceptible al 5º día de evolución excepto en niños, donde la liberación puede mantenerse hasta 21 días^{1,2}. Su período de incubación es de 1–3 días³.

¿Qué medidas físicas han demostrado ser eficaces para prevenir la transmisión del virus influenza?

Aunque la eficacia de algunas medidas es difícil de evaluar con precisión⁴, las medidas físicas han demostrado su utilidad para prevenir la propagación de virus respiratorios, especialmente en niños pequeños (tabla 1), siendo las principales las siguientes^{5,6}:

1. Cubrir nariz y la boca con un pañuelo al toser o estornudar evitando tocarse ojos, la nariz y la boca⁶.
2. Lavarse las manos con agua y jabón o soluciones alcohólicas después de toser, estornudar o estar en contacto con material que pueda contener virus (pañuelos, ropas de paciente con síntomas gripales, etc)^{6–8}.