

TEST DE DETECCION RAPIDA DE VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

Alfayate S, Bengoa A, Cocho P. Grupo de Patología Infecciosa AEPap. Test de detección rápida del virus sincital respiratorio . 24 de enero de 2014. Disponible en <http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos>

INTRODUCCION

Las infecciones de vías respiratorias constituyen una de las principales causas de morbilidad en pediatría y ocupan una gran parte de la actividad asistencial tanto en el ámbito hospitalario como en el de la atención primaria. Estas infecciones se presentan como epidemias invernales que afectan a un porcentaje muy elevado de la población pediátrica.

La mayoría de estas infecciones son de etiología vírica, pero muchas veces es difícil distinguir solo con criterios clínicos cual es la causa y esto lleva a utilizar múltiples pruebas diagnósticas y muchas veces a pautar tratamiento antibiótico innecesario.

En los últimos años han aparecido una serie de pruebas que permiten aproximarnos al diagnóstico etiológico en un tiempo corto y que se pueden realizar en la consulta por el mismo profesional que ha prestado la asistencia clínica. Son las llamadas pruebas de diagnóstico rápido, point-to-care test.

Diversas sociedades científicas tanto nacionales como internacionales han publicado revisiones para dar a conocer estas técnicas diagnósticas y valorar su incorporación al ámbito asistencial.

El Virus Sincital respiratorio (VRS) es uno de los patógenos respiratorios más importante en todo el mundo, causante de infecciones de vías aéreas bajas sobre todo en lactantes, ancianos e individuos inmunodeprimidos y para el que hasta el momento no existe vacuna ni tratamiento eficaz. Representa una enorme carga para el sistema sanitario, ya que entre el 17 y 31% de los infectados requerirán hospitalización, cifras que en España suponen entre 10000 y 14000 ingresos. Además el número de niños fallecidos por infecciones por el VRS se cifra en nuestro país entre 70 y 250 al año.

En la población pediátrica existen patologías de base que condicionan una especial gravedad y factores de riesgo que incrementan la probabilidad de infección.

Es altamente contagioso y se presenta, en nuestro entorno, en forma epidémica en los meses fríos (a finales de otoño, invierno e inicios de primavera), siendo excepcional en los meses cálidos.

El 50% de los lactantes de un año y más del 95% de los de 2 años tienen evidencias serológicas de haber pasado una infección por VRS. La exposición previa, dado que la inmunidad depende de la existencia de anticuerpos en la mucosa respiratoria (IgA), en general, es poco intensa y de corta duración, por lo que no protege de subsecuentes infecciones pero disminuye la severidad de las mismas. La eliminación de virus a través de las secreciones de los pacientes puede durar de 3 a 8 días, si bien en los lactantes muy pequeños, con cargas virales muy altas, se puede prolongar hasta 3 ó 4 semanas y varios meses en inmunodeprimidos, comenzando 1 ó 2 días antes del cuadro clínico.

Las puertas de entrada del virus son la conjuntiva ocular y la mucosa nasal y oral. La transmisión se puede producir vía aérea por contacto directo, principalmente a cargo de gotas gruesas de saliva producidas por tos y estornudos, pero también a través de las manos o por contacto con objetos contaminados. El VRS puede sobrevivir hasta 30 minutos en manos y en la ropa y entre 6-12 horas en encimeras, estetoscopios, cubiertos, juguetes etc. La transmisión directa por gotitas no parece el mecanismo más importante

Al contrario de lo que sucede con otros virus como el de la gripe, la sobreinfección bacteriana es muy rara (<1,6%).

El VRS pertenece a la familia de los Paramixovirus. Es un virus RNA relativamente grande (150-300 nm), con envoltura de doble capa muy frágil. Tiene dos proteínas de superficie denominadas F y G de especial interés, ya que le confieren sus características antigénicas induciendo la síntesis de anticuerpos neutralizantes.

La proteína F (fusión) es responsable de la penetración del VRS en las células huésped y de la formación de sincitios. La proteína G es una glicoproteína de gran tamaño responsable de la adhesión del virus a la célula que va a infectar y tiene capacidad de interactuar con la hemaglutinina (H) y con la neuraminidasa (N), aunque su receptor es todavía desconocido.

En base a sus diferencias antigénicas se identifican dos grupos principales de VRS: A y B, que se diferencian sobre todo en la glicoproteína G. Las diferentes secuencias de la proteína G dan lugar a 6 subgrupos en el grupo A y a tres subgrupos en el B.

No se han demostrado diferencias clínicas ni epidemiológicas entre ambos grupos, aunque es posible que haya unas cepas más virulentas que otras. Los subgrupos predominantes pueden cambiar de un año a otro y esto explica la posibilidad de reinfección por distintos subgrupos.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO:

El lavado-aspirado nasofaríngeo es el tipo de muestra que presenta mayor rendimiento.

El cultivo fue considerado como el patrón oro para la demostración del virus durante mucho tiempo, siendo sustituido en la actualidad por técnicas moleculares (PCR) que han revolucionado los procedimientos diagnósticos en virología. Las técnicas moleculares son más sensibles que el cultivo y se pueden realizar en un corto periodo de tiempo, pero son más caras y no están disponibles en todos los centros.

En los últimos años se ha generalizado el uso de técnicas de detección de antígenos virales más rápidas (resultados entre 15-30 minutos) y menos costosas.

Test de detección de antígenos:

Según las Guías de práctica clínica (GPC) los test rápidos han mostrado un aceptable funcionamiento en comparación con los test de laboratorio a pesar de tener menor sensibilidad, y que tienen la ventaja de poderse realizar en el lugar donde se atiende al paciente. También en la GPC de la SIGN4 se hace referencia a que los test virales

rápidos han demostrado ser coste efectivos, reduciendo la estancia hospitalaria, el uso de antibióticos y el número de estudios microbiológicos realizados.

Existen dos formatos diferentes en la detección de los antígenos virales

- a) **Inmunofluorescencia (IF):** basada en la detección de proteínas virales en la célula huésped. Su principal ventaja es la rapidez, pero precisa equipo y entrenamiento. Utiliza anticuerpos marcados con fluoresceína que pueden ser observados por microscopía. Es menos sensible que el aislamiento viral o la PCR y se ve afectada por la calidad de la muestra. La IF directa ha demostrado ser superiorse ha mostrado superior.
- b) **Test rápidos (RADTs Rapid antigen detection test):** Los test rápidos de detección de antígenos virales fueron fácilmente aceptados y generalizados por su disponibilidad en cualquier punto, su rapidez (menos de 30 minutos), coste y por no necesitar personal especialmente entrenado. Por esta razón es la técnica diagnóstica más usada en todo el mundo, suponiendo las dos terceras partes de los resultados del seguimiento del VRS en Estados Unidos en 2011.

Existen 3 tipos: **inmunocromatografía (ICR)**

enzimoinmunoanálisis (EIA)

inmunoanálisis óptico (OIA)

Tienen un principio común que es que se produce un cambio de color en el substrato cuando la muestra nasofaríngea del paciente contiene proteínas virales.

Test de Inmunocromatografía (ICR):

Consiste en una tira de nitrocelulosa, similar a las usadas en los test de embarazo. Se basa en la reacción del antígeno viral (proteína de fusión) con anticuerpos conjugados de partículas coloreadas situados en una banda de la tira. La mayor parte incorporan una segunda tira de control para validar la prueba.

Enzimoimmunoanálisis (EIA):

En esta prueba la detección de antígeno se basa en la captura del antígeno por anticuerpos específicos unidos a una fase sólida, en general el pocillo de una microplaca o una pequeña esfera de plástico. El antígeno viral presente en la muestra clínica se combina con el anticuerpo fijado a la fase sólida y el antígeno viral se detecta mediante la adición de otro anticuerpo específico conjugado a una enzima.

Inmunoanálisis óptico (OIA):

El sistema se basa en la extracción previa del antígeno vírico (nucleoproteína) y posterior fijación a un soporte sólido de silicona. La adición del anticuerpo frente a este antígeno determina la formación de inmunocomplejos que determinan un cambio en la densidad óptica de la superficie del soporte, de modo que el cambio de grosor de la misma modifica el índice de refracción y la observación visual de un cambio de color.

FACTORES QUE AFECTAN A LOS RESULTADOS

- 1) **Factores técnicos:** cada test tiene un límite de detección (cantidad de antígeno viral por debajo del cual el test es negativo). Además, la sensibilidad de algunas técnicas antigénicas es diferente para los grupos A y B del VRS
- 2) **Factores inherentes al huésped:** la carga viral de la muestra es más elevada en lactantes. El tratamiento con Palivizumab compiten con los anticuerpos del inmunoanálisis reduciendo la sensibilidad.
- 3) **Factores inherentes a la muestra:** el lavado-aspirado nasofaríngeo es la muestra más rentable, si es recogida según las especificaciones del fabricante.
- 4) **Circunstancias clínicas:** la rentabilidad de estas pruebas y sobre todo su sensibilidad disminuye fuera del periodo epidémico.

La sensibilidad y especificidad de estos test varían en función del test y de las circunstancias en las que se realice la toma de muestra (momento en la enfermedad, edad, periodo epidémico etc).

La sensibilidad oscila entre el 70-90% en condiciones ideales (época epidémica, 1-4º día de enfermedad) y la especificidad alcanza valores superiores al 90% en todos los casos, siendo, en niños, el valor predictivo positivo muy elevado si la prevalencia es alta.

- 5) **Factores inherentes al observador:** diferencias según las personas que realizan los test. La sensibilidad reclamada por el fabricante no siempre se corresponde con los estudios realizados en la práctica clínica.

FORTALEZAS

- Son rápidos y se pueden realizar en cualquier lugar.
- No precisan personal entrenado especialmente.
- Según algunos estudios, disminuyen el uso de test rápidos de estreptococo.
- Permite implementar medidas de control (sobre todo en la prevención de la infección nosocomial).
- Permite la disminución de tratamientos antibióticos empíricos.
- Ayudan a reducir las exploraciones complementarias.
- Son baratos (su precio es de aproximadamente 6-8 €).
- Ayudan a reducir la estancia media hospitalaria.

DEBILIDADES

- Son menos sensibles que la IF y las técnicas moleculares.
- Fuera de la temporada epidémica su sensibilidad desciende de forma importante.

UTILIDAD EN ATENCIÓN PRIMARIA

- De forma general no es necesario el uso de pruebas para la detección por métodos rápidos del Ag VRS para diagnosticar la bronquiolitis en AP, ya que no implican cambios en el tratamiento ni en el pronóstico de la enfermedad.
- Solamente en aquellos lactantes con 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 podría resultar útil.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Prendergast C and Papenburg J. Rapid antigen-based testing for respiratory syncytial virus. *Future Microbiol.* (2013) 8 (4),435-44.
2. Popow-Kraupp T and Aberle J H. Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infection. *The Open Microbiology Journal*, 2011, 5, (Suppl 2-2), 128-34.
3. Henrickson K J and Breese Hall C. Diagnostic assays for respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26: S36-S40
4. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda. Fundació Sant Joan de Déu, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM. Nº 2007/05. (disponible en http://www.neumoped.org/docs/GPC_bronquiolitis_AIAQS_completa.pdf)

5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A national clinical guideline.

Bronchiolitis in children. 2006. (disponible en <http://www.sign.ac.uk/>)

6. Gonzalez de Dios J, Ochoa Sangrador C, Grupo de revisión y Panel de expertos .

Conferencia de Consenso. Manejo diagnóstico y terapéutico de la Bronquiolitis Aguda (2009).

(disponible en http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_463_Bronquiolitis_compl.pdf.)