

TEST DE DETECCIÓN RAPIDA DE VIRUS DE GRIPE

Bengoa A, Cocho P, Alfayate S. Grupo de Patología Infecciosa AEPap. Test de detección rápida de virus de gripe . 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.

VIRUS DE LA GRIPE

El virus de la gripe es un virus RNA de la familia Orthomyxoviridae, con dos principales tipos A y B definidos por la nucleoproteína presente en la nucleocápside. Ambos tipos tienen glicoproteínas que se asientan en la membrana de envoltura: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA), son los antígenos responsables de las variaciones

antigénicas. Existe un tercer tipo de virus gripal C que no produce patología en los humanos.

Estos virus tienen una alta capacidad para sufrir variaciones antigénicas lo que les otorga una especial trascendencia desde el punto de vista epidemiológico. Las variaciones menores (antigenic drift) que ocurren en ambos tipos A y B suponen la aparición de una cepa variante frente a la que la población solo tiene inmunidad parcial. Estas variaciones dan lugar a las epidemias anuales en los meses fríos de los países templados. Las variaciones mayores (antigenic shift) solo ocurren en el tipo A, suponen un cambio completo en la dotación antigénica y dan lugar a las pandemias.

El periodo de contagiosidad es de 3-5 días, aunque en la población pediátrica se alarga a los 7-10 días sobre todo en las primoinfecciones. En los periodos epidémicos la carga de la enfermedad recae sobre todo en la población < 14 años con una tasa de ataque que dobla a la población adulta, siendo un vector importante en la transmisión de la enfermedad. También hay que tener en cuenta el especial riesgo en lactantes y niños con enfermedades subyacentes (enfermedad pulmonar crónica y cardiopatía etc). En estos casos es importante valorar el beneficio de los tratamientos antivirales específicos disponibles actualmente

El diagnóstico definitivo se realiza por el aislamiento del virus por **cultivo** y en los últimos años por técnicas de biología molecular, **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** la cual aumenta significativamente la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de las infecciones reduciendo mucho el tiempo requerido con otras pruebas. De momento precisa de equipos y personal especializado y tienen un alto coste.

El diagnóstico por aislamiento del virus mediante cultivo consume mucho tiempo como para influenciar o modificar el tratamiento en cada paciente por lo que las pruebas rápidas que den resultados en menos de 4 horas pueden conducir a un mejor tratamiento médico de niños atendidos tanto en Atención Primaria y en servicios de urgencias como en hospitales.

TEST DE DETECCIÓN DE ANTIGENOS

Los métodos y técnicas rápidas actuales en aspirados o secreciones nasofaríngeas se citan a continuación:

a) Técnicas de inmunofluorescencia directa (IFD) e indirecta (IFI). Dependen de un laboratorio y de un material algo complejo. Son técnicas rápidas (2-4 horas) para realizar en horario convencional de un laboratorio, carecen de la ventaja de poder realizarse a la cabecera del enfermo.

b) Técnicas rápidas basadas en inmunoanálisis ((RADTs Rapid antigen detection test)

Existen dos grupos según lo que detectan:

- Anticuerpos conjugados a la nucleoproteína viral, detectados por un cambio de color.
- Detección de la neuraminidasa del virus, mostrada por un cambio de color.

Sus principales ventajas son:

- Hacer el diagnóstico de infección en tiempo real.
- Poder instaurar tratamiento antiviral, en el caso que se decida que lo precisa, de forma precoz en la misma visita.
- Establecer medidas de higiene preventiva en su entorno.

Como desventajas:

- Son pruebas en las que la sensibilidad y especificidad son variables según el método y generalmente inferiores a métodos convencionales como visualización directa y cultivos.

Puntos a tener en cuenta:

- La adecuación de las muestras se debe monitorizar cuidadosamente antes de empezar a realizar pruebas rápidas. El tipo de muestra que se debe recoger será distinta según el test con que se cuente. Según los estudios previos y las fichas técnicas el lavado-aspirado nasofaríngeo es el método más rentable.
- También se debe considerar que el periodo para la recogida de la muestra es limitado. El mejor período para practicar el test rápido está entre las 12 y las 48 horas del inicio de la sintomatología, y siempre en los 4 primeros días. Antes de las 12 horas puede haber falsos negativos.

TABLA 1 Características de las pruebas de diagnóstico rápido de la influenza aprobadas por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU)

Fabricante	Tipos de virus	Tipo de prueba	Duración de la prueba
Detección rápida 3M	A y B	Hisopado/aspirado Lavado/aspirado nasal	15 mins
Alere para influenza A+B	A y B	Hisopado nasal	15mins
Sistema BD Veritor para la detección rápida de la Influenza A+B de complejidad moderada (Becton Dickison)	A y B	Lavado/aspirado/ Hisopado nasal	10 mins
Sistema BD Veritor para la detección rápida de la Influenza A+B (Becton Dickison)	A y B	Hisopado/ hisopado nasal	10 mins
Binax NOW para Influenza A+B	A y B	Hisopado/lavado/ Aspirado/hisopado nasal	15 mins

Biosing FluA+B (Princeton Bio Meditech)	A y B	Hisopado/aspirado/ lavado nasal	15 mins
Directigen EZ para influenza A+B(Becton Dickinson)	A y B	Lavado/aspirado/ Hisopado nasal /hisopado faríngeo	15 mins
OSOM para influenza A+B (Sekisui Diagnostics)	A y B	Hisopado nasal	10 mins
QuickVue para influenza (Quidel)	A o B	Lavado/aspirado/ Hisopado nasal	10 mins
SAS Flu Alert A+B (SA Scientific)	A y B	Lavado/aspirado nasal	15 mins
SAS Flu Alert A (SA Scientific)	A	Lavado/aspirado nasal	15 mins
SAS FluAlert B (SA Scientific)	B	Lavado/aspirado nasal	15 mins
Sofia Influenza A+B (Quidel)	A y B	Hisopado/lavado nasal/ aspirado/ Hisopado nasal	15 mins
TRU FLU (Meridian Bioscience)	A y B	Aspirado/hisopado/ lavado nasal	15 mins
XPECT FLU influenzaA+B (Remel)	A y B	Lavado/ hisopado nasal/ hisopado faringeo	15 mins

Las pruebas rápidas son diferentes en algunos aspectos importantes:

- Algunas pueden identificar los virus de la influenza A y B y diferenciarlos.
- Otras pueden identificar los virus de la influenza A y B pero no pueden diferenciarlos.
- Algunas pruebas se pueden usar con una variedad de muestras, pero la exactitud de las pruebas pueden variar según el tipo de muestra recolectado (por ejemplo, hisopado faríngeo versus lavado nasal).

El Vue Quick Quidel es por su simplicidad de los más utilizados

Sensibilidad y especificidad de las técnicas rápidas basadas en inmunoanálisis((RADTs Rapid antigen detection test)

Existen numerosos estudios sobre los test rápidos por el gran interés que suscitaron sobre todo en el año 2009 con la pandemia AN1 H1.

En febrero del 2012 Chartrand C et al. publicaron un meta-análisis en el que incluyen 159 estudios que comparan los resultados de test rápidos.

A pesar de que los autores resaltan que estos estudios presentan algunas deficiencias metodológicas, concluyen que la gripe puede ser confirmada pero no excluida a través del uso del test rápido y que la sensibilidad varía entre las distintas poblaciones, siendo mayor en los niños que en los adultos y para la gripe A que para la influenza B.

Tanto la FDA en una nota titulada, “ Performance and Cautions in Using Rapid Influenza Virus Diagnostic Tests “ y recientemente la CDC en su web han realizado unas puntualizaciones sobre la necesidad de interpretar los resultados de las pruebas teniendo en cuenta el periodo epidémico en el que se realiza.

Consideraciones clínicas sobre las pruebas cuando la prevalencia de la influenza es baja

Cuando la prevalencia de la enfermedad es relativamente baja, el valor predictivo positivo (VPP) es bajo y es más probable que se den resultados falsos positivos. Por el contrario, el valor predictivo negativo (VPN) es alto y es más probable que los resultados negativos sean verdaderos.

Al interpretar los resultados positivos se deben tener en cuenta las características clínicas del caso. En caso de que alguna decisión médica importante se vea afectada por el resultado de la prueba, es necesario confirmar dicho resultado mediante otra prueba, como el cultivo viral o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Consideraciones clínicas sobre las pruebas cuando la prevalencia de la influenza es alta

Cuando la prevalencia de la enfermedad es relativamente alta, el VPN es bajo y hay mayor probabilidad de que los resultados de las pruebas sean falsos negativos. El VPP es alto y es más probable de que los resultados positivos sean verdaderos.

UTILIDAD EN ATENCIÓN PRIMARIA

- Los resultados de las pruebas rápidas tienen sus limitaciones y los médicos deben de utilizar la experiencia clínica, más pruebas de laboratorio, y tener en cuenta los datos de vigilancia local sobre los virus gripales circulantes al interpretar los resultados de las pruebas.
- La utilización del test rápido antigénico para el virus influenza, en todos los pacientes con clínica en el momento de la epidemia, no parece plausible por cuestión práctica y económica.
- Sin embargo se podría valorar su uso en algunas circunstancias como en aquellos niños que por su situación (enfermedades crónicas) pudiera estar indicado el tratamiento antiviral, así como en lactantes, sobre todo menores de tres meses, con síndrome febril de etiología no aclarada y en periodo

epidémico de gripe .En estos casos podría disminuir el uso de otras pruebas diagnósticas complementarias y racionalizar el uso de antibióticos.

- En otras situaciones clínicas que por el estado del niño se hiciera necesario el ingreso hospitalario ayudaría a un mejor manejo y aislamiento del paciente.

APENDICE DE RIDTS –Test de diagnóstico rápido de influenza.

1.-¿Se puede utilizar la prueba de forma confiable?

Los RIDTS están diseñados para su uso en la cabecera del enfermo y por personal sanitario sin formación específica en técnicas de laboratorio. Para mejorar su precisión se deben guardar las siguientes precauciones:

- Se necesita un entrenamiento inicial tanto en la recogida de muestra, en la realización del test y en la interpretación. Hay cursos de entrenamiento (www.jointcommision.com) y tutoriales en Youtube de cómo realizar la recogida de muestras Nasal swab nasofaringeal swab etc.
- Realizar el test cuando la replicación del virus es lo suficientemente elevada como para que el test lo detecte: entre el 2º y 4º día de síntomas.
- Seguir fielmente las instrucciones del fabricante: muestra requerida, pasos indicados en la técnica, tiempo para dar el resultado, la interpretación del test y la fecha de caducidad.
- Conocer el estado epidémico para valorar la fiabilidad del test, la prevalencia de la enfermedad va a determinar el valor predictivo positivo y negativo.

Según los protocolos publicados por la OMS y por CDC en el ámbito clínico estos test siempre se realizaran cuando clínicamente se cumplan los criterios diagnósticos de ILI (Influenza like illness) y además se considere que van a influir en la toma de decisiones sobre pautas diagnósticas y terapéuticas.

2.-¿ Se ha evaluado la prueba en población adecuada?

Se han realizado múltiples estudios en población adulta y pediátrica de forma independiente y en poblaciones mixtas. El meta-análisis más completo realizado en 2012 por *Chartrand et al* (5) analiza 119 estudios realizados en diferentes países la mayoría en el ámbito hospitalario y algunos en el ambulatorio. 54 de estos estudios se han realizado en población pediátrica (0-18 años). Los estudios españoles analizados en este meta-análisis son pocos y realizados en urgencias hospitalarias.

Solo 28 estudios realizaron el test a la cabecera del enfermo. Se realizaron en pacientes con sospecha de gripe aunque solo 45 estudios definieron claramente los criterios de inclusión. La mayoría de los estudios-105- se realizaron en la época epidémica . Queda pendiente realizar un estudio que evalúe la prueba en el ámbito ambulatorio , que incluya tanto población sana como enferma y en nuestro país o alguno de nuestro entorno.

3.- ¿Se usó un patrón oro como referencia para evaluar la prueba?

Los estudios que han evaluado los RIDTS , determinan la sensibilidad y especificidad de estos comparándolos con las dos pruebas que se consideran patrón oro: Cultivo viral y RT-PCR.

En los estudios publicados hasta la fecha , realizados en población pediátrica, los RIDTS han mostrado una sensibilidad baja 66,6% (Intervalo de confianza al 95% (IC 95%) 61,6% - 71,7%) y una especificidad elevada 98,2% (IC 95% 97,5 -98,7). Esto significa que la frecuencia de falsos negativos es alta y por tanto si la clínica es consistente con gripe no se debe descartar el diagnóstico, ni retrasar el tratamiento, si este fuera preciso, por el resultado de la prueba.

Estos test se realizaran si su resultado va a influir en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas y por ahora NO SON NECESARIOS para la toma de estas decisiones.

4.- ¿Se eligió un punto de corte apropiado para optimizar sensibilidad y especificidad?

El resultado de estas pruebas consiste en la aparición de una banda o cambio de color, no dan un resultado numérico. Se trata de una prueba con dos soluciones: positivo o negativo, por tanto es dicotómica y no es una variable cuantitativa que exija realizar curvas ROC para determinar puntos de corte.

5.- ¿Cuál es el cociente de probabilidad positivo y negativo?

Según el metanálisis realizado por *Chartrand et al* el cociente de probabilidad positivo es de 34,5 (IC 95% 23,8-45,2) y el de probabilidad negativa es de 0,38 (IC 95% 0,34-0,43). En la población pediátrica, dado que la sensibilidad de los test es ligeramente mayor que en la población general el cociente de probabilidad positiva es de 36,77 (IC 95% 24,64 – 55,15) y el cociente de probabilidad negativa es de 0,34 (IC 95% 0,28 – 0,39)

6.- ¿Hasta qué punto es aplicable la prueba en una población específica?

Los valores predictivos positivo y negativo varían según el momento epidémico en que nos encontremos y es otro factor a tener en cuenta al interpretar el resultado de los test.

Cuando la prevalencia de la enfermedad es relativamente baja, fuera de la estación epidémica el valor predictivo positivo (VPP) es bajo y es más probable que se den resultados falsos positivos, por el contrario el valor predictivo negativo (VPN) es alto y es más probable que los resultados negativos sean verdaderos.

Cuando la prevalencia de la enfermedad es relativamente alta, estación epidémica, el VPN es bajo y hay mayor probabilidad de que los resultados de las pruebas sean falsos negativos. Por el contrario el VPP es alto y es más probable de que los resultados positivos sean verdaderos.

7.- ¿Cual es el balance entre el coste de la enfermedad y el coste del test?

La gripe es una enfermedad que en el momento epidémico supone un coste elevado. La mejor medida para disminuir estos gastos es la vacunación a sectores amplios de la población, como ocurre en nuestro país con la vacunación a la población de riesgo y a amplios sectores productivos

Según el estudio publicado por *Rothberg et al* realizado en Estados Unidos y que analizo la relación coste-efectividad en el ámbito extrahospitalario, los test rápido solo son coste-efectivos cuando la probabilidad de gripe es menor del 60%, es decir fuera de la época epidémica.

El coste económico de estos test es bajo, alrededor de 8 euros por test. El factor limitante se encuentra en su limitada fiabilidad. El uso de esta arma diagnóstica cuando mejore sus indicadores de fiabilidad será coste efectivo ya que disminuirá claramente el uso de otros recursos diagnósticos y terapéuticos.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- 1 .F. Álvez González. Infectología pediátrica .Técnicas de diagnóstico rápido en infectología pediátrica. Su utilidad para el pediatra. Avances en Especialidades Pediátricas.http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/AEP_infectologia_tecnicas_diagnostico_rapido.pdf
2. García-de Lomas J, Navarro D. New directions in diagnostics. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16: S43-S48.
- 3 .Schulman S. Rapid laboratory diagnoses: from streptococci to viruses in the clinical laboratory. Program and Abstracts. American Association of Pediatrics National Conference and Exhibition. Boston, Massachusetts. 19-23. 2002 Session F138.
4. Albañil Ballesteros M^ªR, Calvo Rey C, Sanz Cuesta T. Variación de la prescripción de antibióticos en Atención Primaria. *An Esp Pediatr* 2002;57: 420-7.
- 5 .Chartrand C, Leeflang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156: 500-11.
- 6 Rapid Diagnostic Testing for Influenza: Information for Clinical Laboratory Directors<http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidlab.htm>
- 7 . Seasonal Influenza in children: Clinical features and diagnosis Flor M Muñoz. Fecha revisión 06/12/2013. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-seasonal-influenza-in-children>

- 8 .J. de la Flor i Brú. Test de diagnóstico microbiológico rápido en la consulta de pediatría de Atención Primaria. *Pediatr Integral* 2010; XIV(2): 127-134
9. Gómez B, Eguireun A, Vázquez MA, Astobiza E, Benito J, Mintegi S. Aplicabilidad del test diagnóstico de influenza en el manejo del lactante menor de tres meses con fiebre sin foco y buen estado general.
extranet.hospitalcruces.com/doc/adjuntos/Test%20influenza.doc
10. Michael B. Rothberg MD,MPH; Donna Fisher MD; Brendan Kelly MD; David N. Rose MD Management of Influenza Symptoms in Healthy Children .Cost-effectiveness of Rapid Testing and Antiviral Therapy .*Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:1055-1062