

Técnicas rápidas basadas en inmunoanálisis (*rapid antigen detection test* [RADTs]) para el virus de la gripe



S. Alfayate Miguélez¹, A. Bengoa Gorosabel², P. Cocho Gómez³

¹Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

²CS Bergara. Gipuzkoa. España.

³CS Segovia 3. Segovia. España.

¿QUÉ SON?

Las pruebas rápidas para la detección del virus de la gripe son una serie de técnicas sencillas que se realizan en la cabecera del paciente con un resultado entre 10 y 30 minutos, que pueden conducir a un mejor tratamiento médico de niños atendidos tanto en Atención Primaria y en Servicios de Urgencias como en hospitales.

¿CUÁNDO SE PUEDEN UTILIZAR?

Los médicos deben utilizar la experiencia clínica y tener en cuenta los datos epidemiológicos del momento sobre los virus gripales circulantes al interpretar los resultados de las pruebas. Los test rápidos tienen sus limitaciones y en el caso de la gripe no estarían indicados, en el momento actual, de forma generalizada.

Sin embargo, se podría valorar su uso en algunas circunstancias, como en aquellos niños en los que, por su situación (enfermedades crónicas), podría 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 en las que, por el estado del niño, se hiciera necesario el ingreso hospitalario, ayudarían a un mejor manejo y aislamiento del paciente.

GRIPE

El virus de la gripe es un virus ARN de la familia *Orthomyxoviridae*, con dos principales tipos, A y B, definidos por la nucleoproteína presente en la nucleocápside. Ambos tipos tienen glucoproteínas que se asientan en la membrana de envoltura: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA), que son los antígenos responsables de las variaciones antigénicas. Existe un tercer tipo de virus gripal C que no produce patología en los seres 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 diagnóstico definitivo se realiza por el aislamiento del virus por *cultivo* y en los últimos años por técnicas de

biología molecular, mediante **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 precisan de equipos y personal especializado y tienen un alto coste.

TEST DE DETECCIÓN DE ANTÍGENOS

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

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, por lo que carecen de la ventaja de poder realizarse a la cabecera del enfermo.

Técnicas rápidas basadas en inmunoanálisis (*rapid antigen detection test* [RADTs])

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.

Puntos que debemos 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 periodo para practicar el test rápido está entre las 12 y las 48 horas del inicio de la sintomatología, y siempre en los cuatro primeros días. Antes de las 12 horas puede haber falsos negativos.

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 Quick Vue® de Quidel es por su simplicidad de los más utilizados (Tabla 1, Figura 1).

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS TÉCNICAS RÁPIDAS BASADAS EN INMUNOANÁLISIS

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 de 2012, Chartrand C *et al.* publicaron un metaanálisis en el que incluyeron 159 estudios que comparaban 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.

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

Tabla 1. Características de las pruebas de diagnóstico rápido de la Influenza aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de 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 minutos
Alere para influenza A + B	A y B	Hisopado nasal	15 minutos
Sistema BD Veritor para la detección rápida de la <i>Influenza</i> A + B de complejidad moderada (Becton Dickison)	A y B	Lavado/aspirado Hisopado nasal	10 minutos
Sistema BD Veritor para la detección rápida de la <i>Influenza</i> A + B (Becton Dickison)	A y B	Hisopado/hisopado nasal	10 minutos
Binax NOW para <i>Influenza</i> A + B	A y B	Hisopado/lavado Aspirado/hisopado nasal	15 minutos
Biosing Flu A + B (Princeton Bio Medtech)	A y B	Hisopado/aspirado/lavado nasal	15 minutos
Diretigen EZ para <i>Influenza</i> A + B (Becton Dickinson)	A y B	Lavado/aspirado Hisopado nasal /hisopado faríngeo	15 minutos
OSOM para <i>Influenza</i> A + B (Sekisui Diagnostics)	A y B	Hisopado nasal	10 minutos
QuinkVue para <i>Influenza</i> (Quidel)	A o B	Lavado/aspirado Hisopado nasal	10 minutos
SAS FluAlert A + B (SA Scientific)	A y B	Lavado/aspirado nasal	15 minutos
SAS FluAlert A (SA Scientific)	A	Lavado/aspirado nasal	15 minutos
SAS Flu Alert B (SA Scientific)	B	Lavado/aspirado nasal	15 minutos
Sofia <i>Influenza</i> A + B (Quidel)	A y B	Hisopado/lavado nasal/aspirado	15 minutos
TRU FLU (Meridian Bioscience)	A y B	Hisopado nasal Aspirado/hisopado/lavado nasal	15 minutos
XPECT <i>Influenza</i> A + B	A y B	Lavado/hisopado nasal/hisopado faríngeo	15 minutos

por el resultado de la prueba, es necesario confirmar dicho resultado mediante otra prueba, como el cultivo viral o la 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.

¿CUÁL ES EL COCIENTE DE PROBABILIDAD POSITIVO Y NEGATIVO?

Según el metaanálisis realizado por Chartrand *et al.*, el cociente de probabilidad positivo es de 34,5 (intervalo de

confianza del 95% [IC 95%]: 23,8 a 45,2) y el de probabilidad negativa es de 0,38 (IC 95%: 0,34 a 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 a 55,15) y el cociente de probabilidad negativa es de 0,34 (IC 95%: 0,28 a 0,39).

¿SE PUEDE UTILIZAR LA PRUEBA DE FORMA CONFIABLE?

Las RIDTS están diseñadas 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:

- Realizar un entrenamiento inicial tanto en la recogida de muestra como en la realización del test y



Figura 1. Quick Vue® de Quidel

en la interpretación. Hay cursos de entrenamiento (www.jointcommision.com) y tutoriales en YouTube de cómo realizar la recogida de muestras.

- Realizar el test cuando la replicación del virus es lo suficientemente elevada como para que el test lo detecte: entre el segundo y el cuarto 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 Organización Mundial de la Salud y por Centres for Disease Control and Prevention, en el ámbito clínico estos test siempre se realizarán cuando clínicamente se cumplan los criterios diagnósticos de ILI (*Influenza like illness*) –fiebre de inicio súbito ($>38^{\circ}\text{C}$) con tos o dolor de garganta, en ausencia de otros diagnósticos– y además se considere que van a influir en la toma de decisiones sobre pautas diagnósticas y terapéuticas.

CUADERNO DEL PEDIATRA

- Las pruebas rápidas para la detección del virus de la gripe son una serie de técnicas sencillas que pueden ser realizadas en la cabecera del paciente con un resultado entre 10 y 30 minutos y que pueden conducir a un mejor tratamiento médico de niños atendidos tanto en Atención Primaria y en Servicios de Urgencias como en hospitales.
- 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 periodo para practicar el test rápido está entre las 12 y las 48 horas del inicio de la sintomatología, y siempre en los cuatro primeros días. Antes de las 12 horas puede haber falsos negativos.
- Conocer el estado epidémico para valorar la fiabilidad del test, la prevalencia de la enfermedad. 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, en la 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.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Albañil Ballesteros MR, Calvo Rey C, Sanz Cuesta T. Variación de la prescripción de antibióticos en Atención Primaria. *An Esp Pediatr.* 2002;57:420-7.
- Álvez González F. Infectología pediátrica. Técnicas de diagnóstico rápido en infectología pediátrica. Su utilidad para el pediatra. *Avances en Especialidades Pediátricas. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria.*
- Centers for Disease Control and Prevention. Rapid Diagnostic Testing for Influenza: Information for Clinical Laboratory Directors [en línea] [consultado el 15/09/2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidlab.htm>
- 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.
- de la Flor i Brú J. Test de diagnóstico microbiológico rápido en la consulta de Pediatría de Atención Primaria. *Pediatr Integral.* 2010;XIV:127-34.
- García-de Lomas J, Navarro D. New directions in diagnostics. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:S43-S48.
- 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. *Hospital de Cruces* [en línea] [consultado el 15/09/2014]. Disponible en: extranet.hospitalcruces.com/doc/adjuntos/Test%20influenza.doc
- Munoz FM. Seasonal Influenza in children: Clinical features and diagnosis [en línea] [consultado el 15/09/2014; actualizado el 21/08/2014]. Disponible en: www.uptodate.com
- 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.
- 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.