



Evaluación de Tecnologías para la Salud:

Pruebas rápidas de Influenza A y B para subtipo H1N1

Evaluación:

Pineda López Mariana Beatriz

Supervisión:

Rosa María Ceballos Blanco

18 Junio 2009

Expediente CENETEC: 20S.6.2/04/2009

Contenido

Pruebas rápidas de Influenza A y B para subtipo H1N1 4

Confiabilidad de las pruebas rápidas: 4

 Minimizar los resultados falsos: 4

Diferencias de las pruebas rápidas: 4

 Consideraciones clínicas de las pruebas rápidas cuando la prevalencia es baja: 5

 Consideraciones clínicas de la prueba cuando la prevalencia alta: 5

Selección de las pruebas: 6

 Cambios en los procedimientos recomendados que pueden afectar los resultados de la prueba: 6

Uso de las pruebas rápidas: 7

 Intervalos de confianza..... 8

 Repercusiones en el rendimiento: 9

Guías y recomendaciones 9

Limitaciones..... 10

Recomendación..... 10

Pruebas rápidas de Influenza A y B para subtipo H1N1

Las pruebas de diagnóstico rápido para la influenza, pueden ayudar en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes que presentan signos y síntomas compatibles.

En general las pruebas rápidas deberán hacerse cuando los resultados afectaran la toma de decisiones clínica.

Confiabilidad de las pruebas rápidas:

Consideraciones básicas que pueden minimizar los falsos-positivos o falsos-negativos:

- La sensibilidad, esta es de aproximadamente 50 a 70% en comparación con el cultivo viral o la reacción en cadena de la polimerasa (RCP).
- La especificidad de las pruebas rápidas es de aproximadamente 90-95%.
- Falsos-positivos (y verdaderos-negativos) los resultados son más probables cuando la prevalencia de la enfermedad en la comunidad es baja, lo que es en general el principio y el final de la temporada de influenza.
- Falsos-negativos (y verdaderos-positivos) los resultados son más probables cuando la prevalencia de la enfermedad es alta en la comunidad.

Minimizar los resultados falsos:

- Utilizar las pruebas rápidas de diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad.
- Recoger las muestras tan pronto como sea posible dentro de la enfermedad (dentro de 4-5 días.)
- Seguir las instrucciones del fabricante, incluyendo el manejo de la muestra.
- Considerar la posibilidad de envío de muestras para cultivo viral, para confirmar los resultados de las pruebas rápidas, especialmente cuando la prevalencia de la influenza es baja y el resultado de la prueba es positivo así mismo cuando el resultado de la prueba rápida es negativo pero la prevalencia de la enfermedad es alta.
- Cuando la prevalencia de la enfermedad es relativamente baja, el valor predictivo positivo (VPP) es bajo y los falsos-positivos son mas probables. Por el contrario cuando la prevalencia de la enfermedad es alta, el valor predictivo negativo (VPN) es elevada y los resultados negativos tienen mayor probabilidad de que sean ciertos.

Más de 10 pruebas rápidas de influenza han sido aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA).

Diferencias de las pruebas rápidas:

- Algunas pruebas pueden identificar virus de influenza A y B y distinguir entre ellos.
- Algunos pueden identificar el virus de influenza A y B pero no pueden distinguir entre ellos.
- La mayoría de las pruebas pueden utilizarse con una variedad de tipos de muestra, pero la precisión de las pruebas puede variar según el tipo de toma (frotis faríngeo vs. hisopo nasal). La aprobación de la FDA se basa en tipos específicos de espécimen.
- Las pruebas rápidas varían en términos de sensibilidad y especificidad en comparación con el cultivo viral o PCR. La información de los proveedores y la evidencia investigada indican que:

- La sensibilidad es de aproximadamente 50-70%
- La especificidad es de aproximadamente del 90-95%
- Las muestras para ser usadas con las pruebas rápidas generalmente deben ser recolectadas lo más pronto posible al inicio de los síntomas, por lo general no más de 4-5 días.

Consideraciones clínicas de las pruebas rápidas cuando la prevalencia es baja:

Cuando la prevalencia de la enfermedad es relativamente baja, el valor predictivo positivo VPP es bajo y los resultados de la prueba son más probables que sean falsos-positivos. Por el contrario cuando la prevalencia de la enfermedad es baja, el valor predictivo negativo VPN es elevado y los resultados negativos tendrán mayor probabilidad de que sean verdaderos.

Si la prevalencia de influenza es...	Y la especificidad es...	Entonces el valor predictivo positivo es...	Tasa de falsos-positivos es...
Muy baja (2.5%)	Pobre (80%)	V. pobre (6-12%)	V. alto (88-94%)
Muy Baja (2.5%)	Buena (98%)	Pobre (39-56%)	Alto (44-61%)
Moderada (20%)	Pobre (80%)	Pobre (38-56%)	Alto (44-62%)
Moderada (20%)	Buena (98%)	Bueno (86-93%)	Bajo (7-14%)

Para la interpretación de los resultados positivos se deberá tener en cuenta las características clínicas del paciente. Si una decisión clínica se ve afectada por el resultado de la prueba rápida, esta deberá ser confirmada con otra prueba, como cultivo viral o PCR.

Consideraciones clínicas de la prueba cuando la prevalencia alta:

Cuando la prevalencia de la enfermedad es relativamente alta, el VPN es bajo y es más probable que los resultados de la prueba sean falsos-negativos. Cuando la prevalencia de la enfermedad es alta, el VPP es alto y los resultados positivos tienen mayor posibilidad de ser verdaderos.

Si la prevalencia de influenza es...	Y la especificidad es...	Entonces el valor predictivo negativo es...	Tasa de falsos-negativos es...
Moderada (20%)	Pobre (50%)	Moderada (86-89%)	Moderado (11-14%)
Moderada (20%)	Alta (90%)	V. Bueno (97-99%)	V. Baja (2-3%)
Alta (40%)	Pobre (50%)	Moderado (70-75%)	Moderado (25-30%)
Alta (40%)	Alta (90%)	V. Bueno (93-94%)	Bajo (6-7%)

Para la interpretación de los resultados negativos se deberá tener en cuenta las características clínicas del paciente. Si una decisión clínica se ve afectada por el resultado de la prueba rápida, esta deberá ser confirmada con otra prueba, tal como cultivo viral o PCR.

Selección de las pruebas:

- Las pruebas con una elevada sensibilidad y especificidad proporcionan un mejor valor predictivo positivo y negativo.
- Pruebas que proporcionan resultados más exactos.

Cambios en los procedimientos recomendados que pueden afectar los resultados de la prueba:

- Uso de muestras para los que la prueba no se ha optimizado.
- Uso de hisopos que no vienen con el kit, a menos que el proveedor lo recomiende.

Procedimiento	Tipo de influenza que detecta	Muestras aceptables	Tiempo de resultados	Resultado rápido disponible
Cultivo viral	A y B	Hisopo nasofaríngeo, frotis faríngeo, lavado nasal, lavado bronquial, aspirado nasal, esputo	3-10 días	No
Inmunofluorescencia DFA tinción de anti cuerpos	A y B	Hisopo nasofaríngeo, lavado nasal, lavado bronquial, aspirado nasal, esputo	2-1 horas	No
RT-PCR (Reacción de la Cadena de Polimerasa en Transcripción Reversa)	A y B	Hisopo nasofaríngeo, frotis faríngeo, lavado nasal, lavado bronquial, aspirado nasal, esputo	2-1 horas	No
Serología	A y B	Muestras de suero pareadas de los pacientes agudos y convalecientes	2 semanas o mas	No
Inmunoensayo enzimático (ELISA)	A y B	Hisopo nasofaríngeo , frotis faríngeo, lavado nasal, lavado bronquial	2 horas	No
Pruebas rápidas de diagnostico				
3M™ Rapid Detection Flu A+B Test(3M)	A y B	Nasofaríngeo hisopo/aspirado; lavado nasal/aspirado	15 minutos	Si
Directigen Flu A (Becton-Dickinson)	A	nasofaríngeo lavado/aspirado/frotis; frotis faríngeo	menos de 15 minutos	Si
Directigen Flu A+B ² (Becton-Dickinson)	A y B	nasofaríngeo lavado/aspirado/frotis; frotis faríngeo; lavado bronquio alveolar	menos de 15 minutos	Si

Directigen EZ Flu A+B² (Becton-Dickinson)	A y B	nasofaríngeo lavado/aspirado/frotis; frotis nasal bajo; frotis faríngeo; lavado bronquio alveolar	menos de 15 minutos	Si
BinaxNOW Influenza A&B^{3,2} (Inverness)	A y B	lavado nasal/aspirado, hisopo nasofaríngeo	menos de 15 minutos	Si
OSOM[®] Influenza A&B² (Genzyme)	A y B	frotis nasal	menos de 15 minutos	Si
QuickVue Influenza Test¹ (Quidel)	A y B	hisopo nasofaríngeo, lavado nasal, aspirado nasal	menos de 15 minutos	Si
QuickVue Influenza A+B Test² (Quidel)	A y B	hisopo nasofaríngeo, lavado nasal, aspirado nasal	menos de 15 minutos	Si
SAS FluAlert² (SA Scientific)	A y B	lavado nasal/aspirado	menos de 15 minutos	Si
TRU FLU² (Meridian Bioscience)	A y B	lavado nasal/hisopo, nasofaríngeo aspirado/hisopo	15 minutos	Si
XPECT Flu A&B² (Remel)	A y B	lavado nasal, hisopo nasofaríngeo, frotis faríngeo	menos de 15 minutos	Si
1. No distingue entre la gripe A y B. 2. Distingue entre la gripe A y B.				

Uso de las pruebas rápidas:

Existe una gran variedad de pruebas de laboratorio que pueden utilizarse para detectar el virus de influenza A directamente en muestras clínicas humanas. Estos incluyen el cultivo viral, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la prueba de inmunofluorescencia (DFA) y el inmunoensayo enzimático, además de la prueba rápida de influenza A.

La FDA ha autorizado varias pruebas de diagnóstico rápido con diversos formatos (tipo de varilla, inmunocromatográfica de flujo lateral) para su uso en laboratorios clínicos, estas pruebas pueden detectar:

- Virus de influenza sin identificar el tipo o tipos
- Solo virus de influenza A
- Virus de influenza y la identificación de tipo A o B

Las últimas dos pruebas detectan el virus de influenza A de la B utilizando anticuerpos específicos. Actualmente la FDA no ha autorizado el uso de las pruebas rápidas para diferenciar los subtipos de virus de influenza A o diferenciar entre los subtipos que comúnmente infectan a los humanos (H3N3 y H1N1) y los que normalmente infectan a las aves.

Influenza A Subtipos	Limite de Detección	
	CEID 50/mL	TCID 50/mL
A/H1	$2.8 \times 10^2 - 1.8 \times 10^4$ (6 cepas)	$1.0 \times 10^3 - 6.0 \times 10^5$ (3 cepas)
A/H2	ND	1.2×10^3 (1 cepas)
A/H3	$1.0 \times 10^3 - 2.8 \times 10^4$ (3 cepas)	$9.0 \times 10^2 - 2.3 \times 10^6$ (5 cepas)
A/H5	ND	1.0×10^3 (1 cepas)

CEID= Dosis que infecta al embrión de pollo 50%

ND = No se realizo

TCID= Dosis infecciosa de cultivo de tejido 50%

Los estudios con virus cultivado no pueden utilizarse para deducir eficientemente en la detección del virus de influenza A y los subtipos específicos. Este tipo de pruebas son evaluadas mediante estudios clínicos usando varios tipos de especímenes obtenidos de pacientes con enfermedad similar a la influenza durante la temporada de la misma.

Estos estudios comparan los resultados de la prueba rápida a los métodos tradicionales de detección de influenza (cultivo viral, PCR, inmunofluorescencia). El subtipo de influenza A no se realiza.

La muestras optimas para el diagnostico del virus es el aspirado nasofaríngeo obtenido a los tres días de la aparición de los síntomas. Esta bien fundamentado que las pruebas realizadas en niños, serán mas sensibles que en los adultos, ya que en los niños el virus es mas abundante y el cuadro se torna mas largo en comparación con los adultos. Los datos presentados a la FDA muestran la sensibilidad de estas pruebas, que generalmente es más elevada en la población pediátrica y utilizando aspirado nasofaríngeo o lavado nasal. La especificidad también puede variar según la edad y el tipo de muestra.

Intervalos de confianza

Tipo de Muestra	Tipo de virus de influenza detectado	Población ^a	Sensibilidad (95% IC) ^c	Especificidad (95% IC) ^c
Frotis faríngeo	Influenza A	Pediátricos ^b	65 a 90	81 a 91
		Adultos	24 a 91	69 a 94
Frotis faríngeo	Ambos Influenza A & B	No especificado	59 a 82	81 a 93
Lavado / aspirado nasofaríngeo	Influenza A	Pediátricos ^b	82 a 95	98 a 100
		Adultos	53 a 87	90 a 100
Lavado nasal	Influenza A	Pediátricos ^b	36 a 88	92 a 99
		Adultos	9 a 99	59 a 100
Lavado nasal y aspirado	Influenza A	No especificado	65 a 84	95 a 99
Frotis nasal	Ambos Influenza A & B	No especificado	65 a 87	87 a 97

^a Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda, durante las estaciones cuando predomino la circulación de los virus de influenza A/H3 y/H1. Datos de la OMS <http://gamapserver.who.int/GlobalAtlas/home.asp>

^b Edad no especificada, la mayoría son <10 años

^c Intervalo de Confianza 95%

Estos rangos de sensibilidad y especificidad, se espera que sean similares en un laboratorio clínico con el virus de influenza A predominante. Si surge un nuevo subtipo será necesario realizar estudios adicionales para verificar el rendimiento clínico de las pruebas.

Repercusiones en el rendimiento:

Las pruebas rápidas han demostrado tener una sensibilidad moderada en comparación con los métodos tradicionales para detección de influenza A y B que circulan durante la época de influenza.

Las pruebas rápidas autorizadas para su venta en los Estados Unidos, en general demuestran una sensibilidad de >60%, los falsos-negativos son comunes y estos pueden variar dependiendo de la edad y el tipo de muestra tomada. Si bien la especificidad de las pruebas rápidas es generalmente alta (>90-95%) los resultados falsos-positivos pueden ocurrir y también pueden variar según la edad y el tipo de muestra tomado.

Es importante destacar que los valores predictivos positivos y negativos de estas pruebas son altamente dependientes de la prevalencia o el nivel de la actividad de la influenza. Durante el pico de mayor actividad de la influenza, los valores predictivos positivos son mayores, y con menos probabilidades de falsos positivos y los valores predictivos negativos son más bajos y con mayor probabilidad de falsos negativos. Por el contrario, durante la actividad baja de la influenza por ejemplo cuando se presenta fuera de temporada o a principios de la temporada, los valores predictivos negativos son más altos y los valores predictivos positivos son más bajos, con resultados probables de falsos-positivos.

Varias de las pruebas rápidas han demostrado detectar analíticamente diferentes subtipos, el desempeño de estas pruebas no se ha establecido para la detección clínica de un determinado subtipo de Influenza A con excepción de A/H3N2 y A/H1N1. En este momento, se desconoce si la sensibilidad y especificidad similar.

Guías y recomendaciones

La enfermedad respiratoria causada por el virus de Influenza es difícil de distinguir diagnosticando los síntomas por sí solos, las pruebas rápidas pueden ser útiles para orientar las decisiones del tratamiento antiviral y las actividades de control.

La CDC y la OMS recomiendan estrategias para las pruebas rápidas para pacientes hospitalizados y ambulatorios. Estas pruebas pueden ser útiles en estas estrategias proporcionando herramientas preliminares para guiar el tratamiento y el manejo del paciente clínicamente relevante en un marco de tiempo (menos de 30 minutos).

Limitaciones

Cuando se interpretan los resultados de cualquier prueba rápida, los laboratoristas y los clínicos deberán utilizar la experiencia clínica, además de las pruebas de laboratorio, información sobre vigilancia de las cepas de influenza circulantes, y el nivel actual de actividad de la influenza, junto con las limitaciones de las pruebas rápidas.

Algunas de estas limitaciones se aplican para la influenza humana estacional y muy probablemente para un brote de un nuevo virus de influenza A:

- Cuando la actividad de la influenza es baja, los resultados positivos deben ser confirmados por pruebas de inmunofluorescencia DFA, cultivo viral o PCR se manejan como falsos-positivos.
- Durante el pico de la actividad de la influenza los valores predictivos negativos son los más bajos y los falsos-negativos son más probables, especialmente al principio de la temporada o brote, los resultados negativos no pueden ser utilizados para orientar las decisiones del tratamiento o manejo. Las pruebas de confirmación mediante inmunofluorescencia, cultivo viral, o PCR deben considerarse siempre, ya que una prueba negativa no puede descartar la infección por virus de influenza.
- Ninguna de las pruebas rápidas ofrece información sobre los subtipos de Influenza A y nadie puede diferenciar las cepas A de influenza que infectan a los seres humanos de las que infectan a los animales (H5, H7, H9).
- Las pruebas pueden tener menos sensibilidad en los adultos que en los niños, debido a que los niños tienden a arrojar el virus en forma más abundante y por periodos de tiempo más largos.

La FDA advierte a los profesionales de la salud sobre las evaluaciones de las cualidades de las pruebas rápidas, considerando cuidadosamente la literatura publicada, con las siguientes advertencias:

- Las pruebas de sensibilidad y especificidad no deben ser comparadas en estudios con diferentes características como son los grupos de pacientes, los diferentes niveles de actividad de la influenza en distintos momentos, después de la aparición de los síntomas, con diferentes tipos de muestras y bajo diferentes condiciones de laboratorio.
- La realización de cualquier prueba rápida utilizando muestras congeladas ya que demuestran mayor sensibilidad que las muestras recién extraídas.
- Una insuficiente o inadecuada toma de muestra, almacenamiento, transporte entre otros va a producir resultados falsos-negativos. El entrenamiento de la toma de la muestra es altamente recomendable para la buena calidad de esta.
- Los valores predictivos de las pruebas rápidas dependerá de los niveles de influenza en la comunidad, los tipos de virus circulantes en el momento del brote y la edad de los pacientes así como la adecuada toma de la muestra.

Recomendación

Por lo antes expuesto, este Centro NO RECOMIENDA el uso de las pruebas rápidas para fines diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de influenza A H1N1.