



# Validación de pruebas alternas en el diagnóstico de influenza

## RESUMEN

**Antecedentes:** la infección por virus de la influenza requiere mejores pruebas diagnósticas y más asequibles en beneficio de la identificación y tratamiento oportunos.

**Objetivo:** comparar la capacidad diagnóstica de diferentes pruebas para influenza.

**Material y método:** estudio transversal, analítico, observacional de evaluación de pruebas diagnósticas en comparación con la prueba de PCR-INDRE, considerada patrón de referencia, en el que se analizaron expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad tipo influenza y neumonía aguda grave que acudieron al Hospital General Ticomán de 2009 a 2014. Se comparó el tiempo para conocer el resultado de cada prueba, y la capacidad diagnóstica de la prueba de reacción en cadena de polimerasa del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (PCR-INDRE), considerada patrón de referencia; la prueba del Instituto Politécnico Nacional (PCR-IPN) y la prueba rápida institucional (PrP-SSDF).

**Resultados:** se analizaron 419 expedientes. El tiempo promedio para el reporte: PCR-INDRE, 10 días; PCR-IPN, 3 días y PrP-SSDF, inmediata. En función del patrón de referencia, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para PCR-IPN vs PrP-SSDF fueron: 0.95 vs 0.43; 0.90 vs 0.90; 0.80 vs 0.87 y 0.98 vs 0.85, respectivamente.

**Conclusiones:** la comparación de PCR-IPN y PrP-SSDF mostró que la primera es una prueba diagnóstica de influenza más adecuada con disponibilidad en tiempo razonable. Se sugiere como una alternativa diagnóstica asequible y valiosa.

**Palabras clave:** influenza, pruebas diagnósticas.

## Validation of alternative tests in the diagnosis of influenza

## ABSTRACT

**Background:** Infection by influenza virus requires better and more affordable diagnostic tests to improve the identification and timely therapy.

**Objective:** To compare the diagnostic performance of different tests for influenza.

**Material and method:** A cross-sectional, analytic, observational study was done of evaluation of diagnostic tests in comparison with test PCR-

Martha Elena Rodea-Rubio<sup>1</sup>  
Elizabeth Mendoza-Portillo<sup>1</sup>  
Patricia Ruiz-González<sup>2</sup>  
José Juan Lozano-Nuevo<sup>1</sup>  
Juan Antonio Suárez-Cuenca<sup>3</sup>  
María Guadalupe Flores-Alcántar<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Departamento de Epidemiología Clínica.  
Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

<sup>3</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Recibido: 27 de abril 2015

Aceptado: 15 de julio 2015

## Correspondencia

Dra. Martha Elena Rodea Rubio  
Plan de San Luis s/n  
07330 México, DF  
martisrodea@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

Rodea-Rubio ME, Mendoza-Portillo E, Ruiz-González P, Lozano-Nuevo JJ, Suárez-Cuenca JA y col. Validación de pruebas alternas en el diagnóstico de influenza. Med Int Méx 2015;31:523-527.

INDRE, considered the gold standard, in which 419 records of patients attending to General Hospital Ticomán from 2009 to 2014, diagnosed with influenza and severe acute pneumonia were analyzed. Time to get the results of each test was compared, as well as the diagnostic ability of polymerase chain reaction test from the National Institute of Epidemiological Diagnosis and Reference (PCR-INDRE), considered the gold standard, the National Polytechnic Institute test (IPN-PCR) and the Institutional Rapid test (PrP-SSDF).

**Results:** Average time for reporting: PCR-INDRE, 10 days; PCR-IPN, 3 days and PrP-SSDF, immediately. Regarding the gold standard, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for PCR-IPN vs PrP-SSDF were: 0.95 vs 0.43; 0.90 vs 0.90; 0.80 vs 0.87 and 0.98 vs 0.85, respectively.

**Conclusions:** Comparison of PCR-IPN and PrP-SSDF showed that the former had the best diagnostic performance for influenza and the availability in time was reasonable. It is proposed as an affordable and valuable diagnostic choice.

**Key words:** influenza, diagnostic tests.

## ANTECEDENTES

Desde el punto de vista de salud pública, el virus de la influenza A ha sido de gran importancia por su capacidad de infectar a humanos y algunas especies de animales. El virus de la influenza A pertenece a la familia de *Orthomyxoviridae* y tiene un genoma lineal segmentado de ARN de cadena simple en sentido negativo. Se clasifica de acuerdo con los subtipos de hemaglutinina y neuraminidasa, que se encuentran en su envoltura y definen su antigenicidad. La virulencia se atribuye, principalmente, a su capacidad de reordenamiento genético, que provoca la aparición de nuevas cepas del virus con potencial pandémico.<sup>1</sup>

En todo el mundo se ha estimado que existen 600 millones de casos de influenza A, que occasionarán entre 250,000 y 500,000 muertes en la población general. La influenza afecta a todos los grupos de edad y rápidamente incrementa

los casos a dimensiones epidemiológicamente considerables, por lo que la sospecha diagnóstica de infección por virus de la influenza justifica el escrutinio temprano para iniciar medidas terapéuticas de forma oportuna.<sup>2,3</sup>

Las complicaciones más graves de la infección por virus de la influenza se observan en el pulmón. Por lo general, la infección afecta a pacientes mayores de 45 años, con alguna cardiopatía de base y cursa con síntomas clásicos de fiebre, tos no productiva y mialgias. Al examen físico se pueden encontrar estertores y sibilancias, aunado a una imagen radiológica de infiltrados difusos en el parénquima pulmonar que simulan congestión venocapilar. En términos histopatológicos se observa bronquitis necrotizante, membranas hialinas, hemorragia intraalveolar, edema e inflamación intersticial.<sup>4</sup>

Los estudios de laboratorio suelen ser inespecíficos, con leucocitosis y velocidad de



sedimentación globular normal, mientras que los estudios bacteriológicos se reportan como negativos.<sup>7</sup> Por esta razón se requieren métodos de identificación diagnóstica más oportunos, confiables y asequibles, debido a que la mortalidad puede alcanzar incluso 80% y la frecuencia de admisión hospitalaria por neumonía por influenza alcanza hasta 18%, con incremento en fechas recientes en nuestro país.<sup>2</sup>

El diagnóstico definitivo se logra mediante el aislamiento del virus en cultivo celular; sin embargo, esta técnica tiene limitaciones de complejidad técnica y de tiempo para obtener el resultado.<sup>5</sup> En la actualidad la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha mostrado una capacidad diagnóstica comparable con la del cultivo viral; con la desventaja de su escasa accesibilidad, limitación costo-económica, de disponibilidad y tiempo, por lo que han surgido otras técnicas basadas en inmunoensayos.<sup>5</sup> Por ejemplo, en el Instituto Politécnico Nacional se desarrolló una prueba diagnóstica basada en PCR a punto final (PCR-IPN) que supone una confiabilidad diagnóstica similar a la de la prueba de PCR en tiempo real, utilizada en el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (PCR-INDRE). Asimismo, también se ha utilizado la prueba rápida de influenza, disponible en la Secretaría de Salud del Distrito Federal, y que consiste en un inmunoensayo básico basado en cromatografía con revelado de anticuerpos (PrP-SSDF).<sup>5</sup> Debido a la variabilidad potencial en el desempeño diagnóstico de estas pruebas, aún no caracterizadas en un análisis comparativo, este estudio evaluó la capacidad diagnóstica de la PCR-IPN vs PrP-SSDF, en relación con la prueba de PCR-INDRE.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, analítico, observacional, de evaluación de pruebas diagnósticas en comparación con la prueba de PCR-INDRE, considerada

patrón de referencia en este estudio. Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética Institucional y está apegado a la normatividad vigente de investigación en salud.

Se incluyeron hombres y mujeres, mayores de 18 años, con diagnóstico de neumonía aguda con sospecha de infección por virus de la influenza con base en las características. La población de estudio se atendió en el Hospital General Ticomán de 2009 a 2014. La información clínico-demográfica se obtuvo del expediente clínico. Las pruebas de PCR-INDRE (PCR en tiempo real), PCR-IPN (PCR punto final) y PrP-SSDF se realizaron en la misma muestra de exudado faríngeo, de acuerdo con técnicas estándar descritas en otras publicaciones.

Se usó estadística descriptiva para los datos clínico-demográficos de la población de estudio. Se determinaron las siguientes pruebas diagnósticas: sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo, negativo y curvas ROC.

## RESULTADOS

Se evaluaron 419 expedientes de los que se descartaron 351 por información incompleta. Finalmente se consideró para el análisis la información de 68 casos. Las características demográficas de los pacientes se describen en el Cuadro 1. El 82% de la población estudiada tenía entre 18 y 37 años de edad y 54% de la población eran hombres.

Respecto al tiempo promedio de obtención del reporte, el PrP-SSDF mostró una disponibilidad inmediata, mientras que el resultado de PCR-IPN y PCR-INDRE se recibió en lapsos de 3 y 10 días, respectivamente.

Los determinantes de capacidad diagnóstica de las pruebas PrP-SSDF y PCR-IPN se muestran en el Cuadro 2.

**Cuadro 1.** Características clínico-demográficas de la población

Variables	Determinación
Edad	30.7±9.71
Sexo masculino, n (%)	37 (54.4)
Obesidad, n (%)	7 (10.2)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (7.3)
Hipertensión arterial, n (%)	4 (5.8)
Tabaquismo, n (%)	6 (8.8)
Asma, n (%)	4 (5.8)
EPOC, n (%)	2 (2.9)
<b>Síntoma inicial, n (%)</b>	
Fiebre	53 (77.9)
Tos	14 (20.5)
Disnea	1 (1.4)
<b>Tiempo para el reporte de la prueba (min)</b>	
Prueba rápida	4.25 ± 1.06
Prueba IPN	4,320 ± 1.12
Prueba INDRE	14,400 ± 1.05

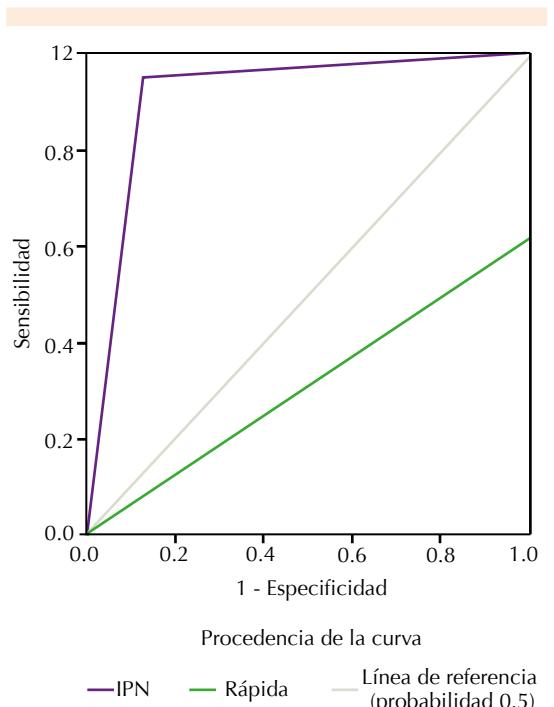
Las variables cuantitativas se expresaron mediante media ± desviación estándar y las variables cualitativas, mediante número y porcentaje.

Con la información descrita y diferentes puntos de corte de sensibilidad y especificidad se construyeron curvas ROC para comparación (Figura 1).

Se obtuvo el área bajo la curva ROC (AUROC) para la PCR-IPN  $0.92 \pm 0.04$  (IC95% = 0.84-0.99;  $p=0.0001$ ); PrP-SSDF  $0.31 \pm 0.07$  (IC95% = 0.15-0.46;  $p=0.013$ ). Al comparar ambas áreas bajo la curva se observa una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.000001$ ).

## DISCUSIÓN

El virus de la influenza A se asocia con complicaciones respiratorias severas que pueden llevar



**Figura 1.** Curva ROC correspondiente a PCR-IPN (morado) y a PrP-SSDF (verde).

a un desenlace fatal, en el que la identificación temprana y el tratamiento oportuno pueden ser decisivos. Por lo anterior, tener una prueba con capacidad diagnóstica adecuada permite al clínico tomar mejores decisiones, reducir las complicaciones de la enfermedad y evitar la administración indiscriminada de antibióticos. De acuerdo con estadísticas oficiales, las infecciones respiratorias de las principales causas de morbilidad entre la población mexicana.<sup>2</sup> Sin embargo, las técnicas disponibles para

**Cuadro 2.** Comparación de pruebas diagnósticas

Variable	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	IC 95%	AUROC (p)	
PrP-SSDF	0.43	0.90	0.87	0.85	0.15	0.45	0.0130
PCR-IPN	0.95	0.90	0.80	0.98	0.83	0.99	0.0001

PrP-SSDF: prueba rápida institucional; PCR-IPN; prueba de reacción en cadena de polimerasa del Instituto Politécnico Nacional; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IC 95%: intervalo de confianza 95%; AUROC: área bajo la curva de característica operativa del observador.



el diagnóstico de virus respiratorios difieren en el tiempo de obtención. Por ejemplo, este estudio mostró que la prueba PrP-SSDF tuvo disponibilidad inmediata en comparación con las demás pruebas; sin embargo, esta ventaja debe tomarse con reserva dada la variabilidad de capacidad diagnóstica encontrada posteriormente. En este sentido, si se considera el resultado de la prueba de PCR-INDRE como el patrón de referencia, la prueba PCR-IPN obtuvo la mejor sensibilidad y especificidad (0.95 y 0.98, respectivamente), mientras que sus valores predictivos comprobaron su alta eficacia en el diagnóstico de influenza. Al comparar las áreas bajo la curva de la PCR-IPN vs PrP-SSDF, se encontró un desempeño diagnóstico incluso tres veces mejor a favor del PCR-IPN. Dicho de otro modo, el uso de la PrP-SSDF podría subdiagnosticar los casos, porque incluso dos tercios de pacientes identificados con la prueba PCR-IPN no se detectarían por la prueba PrP-SSDF. Esto sugiere que la interpretación de esta prueba PrP-SSDF debe tomarse con reserva y darle más valor a un resultado positivo.

## CONCLUSIÓN

Con base en los resultados de este estudio, la prueba de PCR-IPN tiene un desempeño diagnóstico más adecuado que la PrP-SSDF, con tiempo de disponibilidad de resultados no inmediato, pero razonable. Se sugiere como una alternativa diagnóstica asequible y valiosa.

## REFERENCIAS

1. Noyola DE, Clark B, O'Donnell FT, Atmar RL, et al. Comparison of a new neuraminidase detection assay with an enzyme immunoassay, immunofluorescence, and culture for rapid detection of influenza A and B viruses in nasal wash specimens. *J Clin Microbiol* 2000;38:1161-1165.
2. Secretaría de Salud (SSA). Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza. México, 2006.
3. Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simons L. The signature features of influenza pandemics – Implications for policy. *N Engl J Med* 2009;360:2595.
4. Tothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008;121(4):258-64.
5. Fouchier RAM, Bestebroer TM, Herfst S, Van Der Kemp L, et al. Detection of influenza A viruses from different species by PCR amplification of conserved sequences in the matrix gene. *J Clin Microbiol* 2000;38:4096-4101.