

Impacto de la prueba QuickVue® durante la contingencia de influenza en el Hospital General de Zona con Medicina Familiar Núm. 4 de Ciudad del Carmen, Campeche 2009

Zúñiga Carrasco Iván Renato*
Lozano Janett Caro**
Rodríguez Reyes Erika Judith***

Impact of the QuickVue test during influenza contingency in the General Hospital Number 4 Ciudad del Carmen, Campeche 2009

Fecha de aceptación: mayo 2012

Resumen

ANTECEDENTES. Existen actualmente pruebas rápidas ampliamente disponibles para ayudar al diagnóstico de la influenza. Su aplicación puede optimizar el uso de agentes antivirales y antibióticos en el tratamiento clínico de la influenza.

OBJETIVOS. Determinar la utilidad diagnóstica de la prueba rápida para la detección de influenza, tanto tipo A como B, durante la contingencia de influenza en el Hospital General de Zona No. 4, en el periodo comprendido del 1° de mayo al 14 de diciembre del 2009.

METODOLOGÍA. Se realizó un estudio de validación de la prueba diagnóstica *QuickVue Influenza A+B Test* con el fin de analizar su utilidad en aquellos pacientes con enfermedad tipo influenza cumpliendo con la definición operacional de la Guía Práctica Clínica emitida por el Instituto Mexicano del Seguro Social.

RESULTADOS. Del 1° de mayo al 14 de diciembre del 2009 se realizaron pruebas rápidas para influenza con su respectiva prueba confirmatoria; en total fueron tomadas 258, las cuales se desglosan de la siguiente manera: 35 (13.56%) pruebas que no se confirmaron; 16 (6.20%) pruebas negativas confirmadas por PCR-RT; 10 (4%) pruebas positivas confirmadas; 179 (69.37%) negativas. La sensibilidad de la prueba para detectar influenza fue del 22.22% (10/45) y la especificidad del 91.79%. (179/195). El valor predictivo positivo en este caso es del 38.46% (10/26) y el valor predictivo negativo del 83.64% (179/214).

CONCLUSIONES. La prueba rápida fue anormal en un 22.22% de los casos de influenza y normal en un 91.79% de los casos que presentaron otras patologías de vías respiratorias. Ello significa que se confirmó la presencia de influenza en un 38.46% de los pacientes a los que se les practicó la prueba rápida, mientras que en quienes no se detectó influenza, un 83.64% cursó con otra patología de vías respiratorias.

Palabras clave: *Influenza, pruebas rápidas, enfermedad tipo influenza.*

Abstract

BACKGROUND. Rapid tests are now widely available to assist the diagnosis of influenza; implementation may optimize the use of antiviral and antibiotic agents in the clinical management of influenza.

OBJECTIVE. To determine the diagnostic utility of the rapid test for detection of influenza type A and B during the influenza contingency in the General Hospital of Zone No. 4 in the period from May 1 to December 14, 2009.

METHODOLOGY. A validation study of diagnostic test *QuickVue Influenza A + B Test* to analyze their usefulness for diagnosis in patients with influenza-like illness meeting the operational definition issued in the Clinical Practice Guidelines issued by the Mexican Institute for Social Security.

RESULTS. From May 1 to December 14, 2009 we conducted rapid test for influenza with their respective confirmatory test, 258 in total were taken: 35 (13.56%) tests were not confirmed; 16 (6.20%) negative tests were confirmed by RT-PCR; 10 (4%) were confirmed positive tests; 179 (69.37%) were negative. Sensitivity of test was 22.22% (10/45), and specificity of 91.79% (179/195). The positive predictive value was 38.46% (10/26) and negative predictive value 83.64% (179/214).

CONCLUSIONS. The rapid test was abnormal in 22.22% of influenza cases and normal in 91.79% of the cases that ultimately had other respiratory diseases. This means that in 38.46% of the patients who underwent rapid testing, the presence of influenza was finally confirmed, while the flu was not detected in 83.64% of cases, where other respiratory diseases occurred.

Keywords: *Influenza, rapid influenza test, influenza-like illness.*

*Jefe del Departamento de Epidemiología. Miembro del Comité de Investigación Local en Salud (CLIS). H.G.Z. Núm. 18 IMSS Playa del Carmen, Quintana Roo.

**Jefe del Departamento de Epidemiología. Miembro del Comité

de Investigación Local en Salud (CLIS) H.G.Z. C/M.F. 1 IMSS Chetumal, Quintana Roo.

***Jefe del Departamento de Epidemiología. H.G.R/U.M.A.A Núm. 2 IMSS Villa Coapa, Distrito Federal Sur.

Introducción

La influenza es una enfermedad causada por un virus que afecta las vías respiratorias superiores, también ocasiona síntomas generales como fiebre, cefalea, dolor muscular y malestar general grave. Se conocen por lo menos tres tipos de virus de la influenza clasificados como A, B y C; el tipo A es el más contagioso y es el que ha sido asociado con mayor frecuencia a problemas epidémicos. Los virus de la influenza, se clasifican en subtipos según la combinación de dos tipos de proteínas de la superficie del virus: la hemaglutinina (H) y la neuroaminidasa (N), conociéndose hasta la actualidad combinaciones que van del H1N1 al H16N9 y que pueden infectar a humanos o animales, como aves, cerdos y tigres. Una característica peculiar de los virus de la influenza es que sufren mutaciones frecuentes e imprevisibles en los ocho segmentos de su genoma, y especialmente en el gen de la hemaglutinina, por lo que no puede descartarse nunca la aparición de un virus intrínsecamente más virulento en el curso de una pandemia.

En las áreas densamente pobladas donde se introduce el virus rápidamente, se incrementa el número de casos, con un pico agudo, seguido de un lento declive en el número de casos. Una vez que el virus se ha extendido en la población susceptible, puede continuar la transmisión, pero con una intensidad menor. En áreas escasamente pobladas, el pico puede ser más plano. Las medidas de control agresivas también pueden aplanar en cierta medida la punta epidemiológica, pero sólo por un tiempo.¹

En México, la influenza es una enfermedad de notificación obligatoria desde 1994. Con base en el título octavo, capítulo segundo, artículo 134 de la Ley General de Salud, la Secretaría de Salud y los gobiernos de las entidades federativas realizarán vigilancia epidemiológica, prevención y control de la influenza epidémica. De acuerdo con lo establecido por la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994 para la vigilancia epidemiológica, las unidades de vigilancia de todas las instituciones del Sistema Nacional de Salud (SNS) deben notificar la ocurrencia de casos nuevos de influenza. Esta notificación debe hacerse en forma inmediata – antes de que transcurran 24 horas desde su detección – simultáneamente a través de los niveles técnico administrativos del SNS y al órgano normativo nacional del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). En previsión ante una posible pandemia de influenza, la Secretaría de Salud de México revisó en 2006 su estrategia para esta enfermedad y actualizó los procedimientos del sistema de vigilancia epidemiológica de influenza (SISVEFLU). Esta actualización incluyó el establecimiento de un sistema orientado a detectar casos ambulatorios de enfermedad respiratoria aguda en las Unidades de Salud Monitores de Influenza (USMI) distribuidas en todo el territorio nacional. El 16 de abril de 2009, la Dirección General Adjunta de Epidemiología (DGAE) emitió el aviso epidemiológico DGAE/09/004 alertando a todas las unidades de vigilancia epidemiológica ante la prolongación del periodo de transmisión de lo que en su momento se consideró influenza estacional. Una semana más tarde, el 23 de abril, la Secretaría de Salud conoció que en México circulaba una nueva cepa de virus de Influenza A (H1N1) asociada a infección respiratoria grave.

Definiciones

- **Enfermedad tipo influenza (ETI):** Persona de cualquier edad que presente o refiera haber tenido fiebre mayor o igual a 38°C, tos, y cefalea, acompañadas de uno o más de los siguientes signos o síntomas: rinorrea, coriza, artralgias, mialgias, posturación, odinofagia, dolor torácico, dolor abdominal, congestión nasal, diarrea. En menores de cinco años de edad, se considera como un signo cardinal la irritabilidad, en sustitución de la cefalea. En mayores de 65 años, no se requerirá la fiebre como síntoma cardinal.
- **Infección respiratoria aguda grave (IRAG):** Persona de cualquier edad que presente dificultad al respirar, acompañada de fiebre mayor o igual a 38°C y tos, con uno o más de los siguientes síntomas: ataque al estado general, dolor torácico, polipnea, o Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA).

Definiciones de caso

- **Caso sospechoso de influenza:** Se considera caso sospechoso de influenza a todo caso que cumpla los criterios de ETI o IRAG, o cuya muerte se asocie con ETI o IRAG.
- **Caso confirmado de influenza:** Se considera caso confirmado de influenza a todo sujeto de quien se tenga una muestra con resultado positivo de laboratorio para ese virus. Para el caso de la influenza pandémica A (H1N1), el resultado deberá obtenerse mediante PCR-RT punto final, o PCR-RT en tiempo real (PCR-RTr).
- **Caso descartado de influenza:** Se considera caso descartado de influenza al que tenga resultado negativo de laboratorio a ese virus.²

Los primeros casos de infección por el virus de la influenza H1N1, notificados en México en abril de 2009, fueron seguidos por una rápida propagación transfronteriza. El 25 del mismo mes la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el evento como una emergencia de salud pública de importancia internacional, considerándola la primera pandemia del siglo XXI.

Hacia el 4 de octubre ya se había confirmado en México la existencia de más de 375 mil casos por laboratorio y más de 4,500 muertes, convirtiéndolo en el país con mayor número de casos confirmados y mayor mortalidad por este virus. Ya en julio de 2009 el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) había notificado 63,479 casos sospechosos de gripe H1N1 en la Ciudad de México, de los cuales 11% fueron confirmados y 7% hospitalizados. Con estos últimos datos se proyectó que, de continuar dicha tendencia, el IMSS atendería unas 31,150 hospitalizaciones por casos sospechosos de influenza durante el período de octubre de 2009 a marzo de 2010 únicamente en esa ciudad. Al 3 de febrero de 2010, la Secretaría de Salud Federal de México

notificó 70,171 casos confirmados con 1,006 defunciones.³ Tras el diagnóstico de los primeros casos mexicanos de influenza H1N1 (abril, 2009), en Estados Unidos se evaluó el uso de las pruebas rápidas de inmunodiagnóstico, diseñadas para detectar Influenza A/B.^{4,5}

Tal medida respondió a la necesidad de realizar un diagnóstico rápido en la población abierta, ya que la única manera de establecer el diagnóstico definitivo era mediante la reacción en cadena de la polimerasa en transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR, por sus siglas en inglés), con el consiguiente retraso en el diagnóstico y tratamiento. Estas pruebas rápidas se habían utilizado para la detección de la influenza estacional, pero su rendimiento en pacientes infectados con el virus de 2009 había arrojado resultados variables, con grados de sensibilidad entre 79.4% y 97.8%, y de especificidad entre 86% y 97.2%, mientras que en el caso del virus H1N1 su sensibilidad fue de 47% y su especificidad de 86%.

El desempeño de las pruebas se asoció positivamente con el título de virus en la muestra, siendo más alto en los primeros tres días de inicio de la Enfermedad Tipo Influenza (ETI). La PCR-RTr es el estándar de oro a nivel mundial para el diagnóstico de influenza, y se ha utilizado en diversos estudios de varios países donde se evaluaron las distintas pruebas rápidas en muestras respiratorias. Hoy en día la PCR-RTr es considerada incluso superior al cultivo viral, pero dado que sus resultados pueden tardar días o incluso semanas, que tiene un costo elevado y requiere de equipos especiales, es considerada poco útil para tomar la decisión de comenzar con el tratamiento.⁶⁻¹²

La prueba de influenza A+B QuickVue es un inmunoanálisis de flujo lateral que utiliza anticuerpos monoclonales de alta sensibilidad específicos para los antígenos de influenza. La prueba es específica para antígenos de influenza A y B, no muestra reactividad cruzada con la flora normal ni con otros patógenos respiratorios conocidos. La muestra del paciente se coloca en el tubo del reactivo de extracción, en el que las partículas de virus presentes en la muestra se disgregan, dejando expuestas las nucleoproteínas víricas internas. Despues de la extracción, se introduce la tira de prueba en el tubo del reactivo de extracción, para que reaccione con las nucleoproteínas de la muestra. Si la muestra extraída contiene antígenos A o B del virus de influenza, aparecerá en la tira de la prueba una línea de prueba de color rosa y rojo, así como una línea azul de control del procedimiento, lo que indica un resultado positivo. La línea de prueba para las cepas A o B del virus de influenza aparecerá en distintos lugares de la misma tira de prueba. Si la muestra no contiene antígenos A o B, o su concentración es muy baja, únicamente aparecerá la línea azul de control de procedimiento.¹³

Es importante aclarar que esta prueba no tiene la capacidad de identificar en forma específica el virus AH1N1 2009, sólo lo reconoce como tipo A.¹⁴

Objetivos

Determinar la utilidad diagnóstica de la prueba rápida para la detección de Influenza tanto para tipo A como B durante la contingencia comprendida del 1º de mayo al 14 de diciembre del 2009.

Metodología

Se realizó un estudio de validación de la prueba diagnóstica *QuickVue influenza A+B Test* con el fin de analizar su utilidad en aquellos pacientes con enfermedad tipo influenza (ETI) e infección respiratoria aguda grave (IRAG), cumpliendo con la definición operacional de la Guía de Práctica Clínica emitida por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en el Hospital General de Zona con Medicina Familiar Núm. 4 (HGZ Núm. 4), ubicado en Ciudad del Carmen, Campeche.

Población en estudio. Del 1º de mayo al 14 de diciembre del 2009 se realizaron pruebas rápidas para influenza a todos aquellos pacientes que ingresaron por el servicio de urgencias y la consulta externa del HGZ Núm. 4 con diagnóstico de ETI e IRAG; además se les tomó prueba confirmatoria. Se colectaron un total de 258 muestras de exudado faríngeo o nasal de pacientes, transportadas en medio viral BD recomendado por la Secretaría de Salud (SSa). De las cuales: 35 (13.56%) pruebas no se confirmaron, 16 (6.20%) pruebas negativas se confirmaron por PCR-RT, 10 (4%) pruebas positivas se confirmaron, 179 (69.37%) fueron negativas, 18 (6.87%) no se enviaron al INDRE.

Criterio de inclusión. Todas las muestras en las que se practicó de manera simultánea la prueba rápida y la PCR-RT tiempo real.

Análisis estadístico. Para la obtención de los parámetros se empleó el programa EpilInfo. Se eligieron los siguientes parámetros: sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de probabilidad (*likelihood ratios*) positiva (RVP) y negativa (RVN). A todos los anteriores se les calcularon los intervalos de confianza al 95% (IC_{95%}).

Resultados

De las 258 muestras la sensibilidad de la prueba para detectar influenza fue de 22.22% (10/45) y la especificidad de 91.79% (179/195). El valor predictivo positivo en este caso es del 38.46% (10/26) y el valor predictivo negativo del 83.64% (179/214). Cuarenta y cinco muestras fueron positivas a influenza A, 7 muestras fueron positivas a influenza B y 206 muestras fueron negativas.

1. Sensibilidad

Verdaderos Positivos (a)

Verdaderos Positivos (a) + Falsos Negativos (c)

$$S: 22.22\% \frac{10}{10} + 35 = 0.222 \text{ IC: } 12.9-32.3$$

2. Especificidad

Verdaderos Negativos (d)

Verdaderos Negativos (d) + Falsos Positivos(b)

$$E: 91.79\% \frac{179}{179} + 16 = 0.917 \text{ IC: } 86.7-96.8$$

3. Valor Predictivo: Positivo	
Verdaderos Positivos (a)	
Verdaderos Positivos (a) + Falsos Positivos (b)	

VPP: 38.46% $10/10 + 16 = 0.384$ IC: 28.3-48.8

4. Valor Predictivo: Negativo	
Verdaderos Negativos (d)	
Verdaderos Negativos (d) + Falsos Negativos (c)	

VPN: 83.64% $179/179 + 35 = 0.836$ IC: 73.5-87.2RVP: $0.222 / 1 - 0.917 = 2.67$ IC: 1.33-6.67RVN: $1 - 0.222 / 0.917 = 0.75$ IC: 0.65-0.85

Resultado de una prueba diagnóstica y la presencia o ausencia de una enfermedad.

Resultado de la prueba	Verdadero diagnóstico	
	Enfermo	Sano
Positivo	Verdaderos Positivos (VP) 10	Falsos Positivos (FP) 16
Negativo	Falsos Negativos (FN) 35	Verdaderos Negativos (VN) 179

Resultados de la utilización de la prueba rápida de influenza en todo paciente con signos y síntomas de ETI/IRAG.

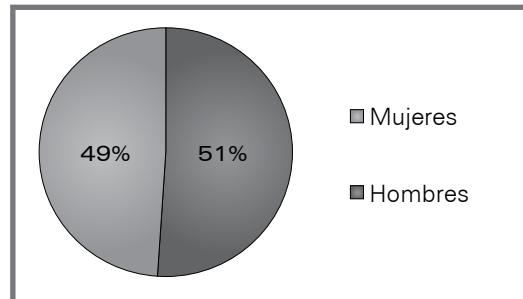
Resultado de la prueba rápida	Resultados		
	Influenza	No influenza	Total
Anormal	16	35	51
Normal	10	179	189
Total	26	214	240

Resultados confirmatorios de pacientes con influenza tipo A o negativos a PCR.

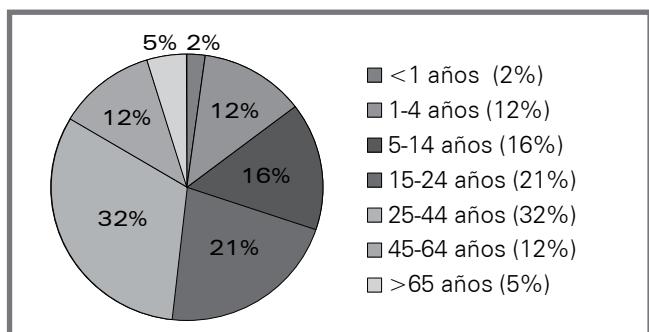
Resultado confirmatorios	Verdadero diagnóstico		
	Influenza +	Influenza -	Total
Positivo	16	35	51
Negativo	10	179	189
Total	26	214	240

Distribución de casos ETI/IRAG: sexo, grupos de edad y lugar de residencia.

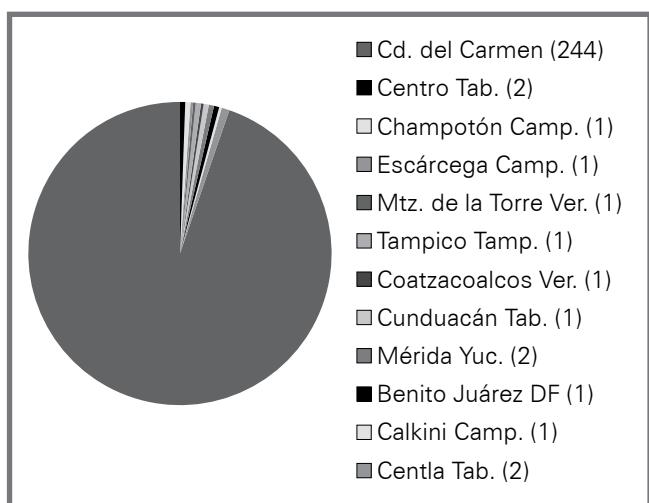
ETI/IRAG HGZ Núm. 4: SEXO



ETI/IRAG HGZ Núm. 4: GRUPOS DE EDAD



ETI/IRAG: LUGAR DE RESIDENCIA



Discusión

La prueba rápida fue anormal en un 22.22% de los casos de influenza y normal en un 91.79% de los casos que presentaron finalmente otra patología de vías respiratorias.

Ello significa que en un 38.46% de los pacientes a los que se les practicó prueba rápida finalmente se confirmó la presencia de influenza, mientras que en quienes no se detectó influenza un 83.64% cursaban con otra patología de vías respiratorias. Se recomienda valorar clínica y epidemiológicamente a todo paciente que llegue tanto a urgencias como a la consulta externa con datos de enfermedad tipo influenza e insuficiencia respiratoria aguda grave sin basarse exclusivamente en los resultados de las pruebas rápidas. El VPP y el VPN se modifican de acuerdo con la prevalencia de la enfermedad en un lugar determinado.

Cuando la prevalencia de la influenza es alta, el VPP es alto y el VPN es bajo, lo que coincide con los resultados obtenidos en este trabajo. Los resultados negativos de la prueba no descartan infecciones por virus distintos al de la Influenza, no descartan la coinfección con otros patógenos, y no permite identificar subtipos específicos del virus de la gripe tipo A. Se desconoce si un resultado negativo es porque el nivel de antígeno en una muestra se encuentra por debajo del límite de detección de la prueba, teniendo en cuenta que la prueba debe evaluarse conjuntamente con otros datos clínicos.¹⁵

Referencias

1. "Plan Institucional de Preparación y Respuesta ante Una epidemia de Influenza". Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección de Prestaciones Médicas. Unidad de Salud Pública. Septiembre 2009.
2. "Lineamientos de vigilancia epidemiológica y de laboratorio para Influenza: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SISVEFLU)". Secretaría de Salud, 20 de agosto de 2009.
3. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. "Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans". *N Engl J Med.* 2009; 360: 2605-15.
4. Ginocchio, CC; Zhang, F; Manji, R; Arora, S; Bornfreund, M; Falk, L et al. "Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 Influenza A (H1N1) during the New York City outbreak". *J Clin Virol.* 2009; 45: 191-5.
5. Drexler, JF; Helmer, A; Kirberg, H; Reber, U; Panning, M; Müller, M et al. "Poor clinical sensitivity of rapid antigen test for Influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus". *Emerg Infect Dis.* 2009; 15: 1662-4.
6. Agoritsas, K; Mack, K; Bonsu, BK; Goodman, D; Salamon, D; Marcon, MJ et al. "Evaluation of the Quidel QuickVue test for detection of Influenza A and B viruses in the pediatric emergency medicine setting by use of three specimen collection methods". *J Clin Microbiol.* 2006; 44:2638-41.
7. Grijalva, CG; Poehling, KA; Edwards, KM; Weinberg, GA; Staat, MA; Iwane, MK et al. "Accuracy and interpretation of rapid Influenza tests in children". *Pediatrics.* 2007; 119:e6-11.
8. Faix, DJ; Sherman, SS; Waterman, SH. "Rapid test sensitivity for novel swine-origin Influenza A (H1N1) virus in humans". *N Engl J Med.* 2009; 361:728-9.
9. González, CJ; Iglesias, CJ; Romero, AY; Chávez, CC; Gay, MJ; Rodolfo, RR. "Costo-efectividad en la detección de Influenza H1N1: Datos clínicos versus pruebas rápidas". *Rev Panam Salud Pública.* 2011; 29(1):1-7.
10. Uyeki, TM; Prasad, R; Vukotich, C et al. "Low sensitivity of rapid diagnostic test for Influenza". *Clin Infect Dis* 2009; 48(9): e89-e92.
11. Dennis, J; Faix, SS; Sherman, SH. "Rapid-Test Sensitivity for Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans". *N Engl J Med.* 2009; 361: 728-9.
12. Lance, CJ; Heino, SI; Hribar, I; Del Piero; Deichmann, KA. "Effect of Rapid Influenza Testing on the Clinical Management of Paediatric Influenza". <http://www.medscape.com/viewarticle/703353>. [consultado el 12 de marzo de 2012].
13. "QuickVue Influenza A+B test. Información del producto". p. 23-45 http://www.kabla.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=105:quickvue-influenza-a-b&catid=42:enfermedades-infecciosas [consultado el 12 de marzo de 2012].
14. Castro, CL; Llaca, DJ; Pérez; CF; Gómez, EI; Flores, AA. "Estudio comparativo entre una prueba rápida y RT-PCR tiempo real en el diagnóstico de Influenza AH1N1 2009". *Salud Pública de México* 2011; 53(4): 329-333.
15. Atmar R, Baxter B, Dominguez E, Taber L. "Comparison of reverse transcription-PCR with Tissue culture and other rapid diagnostic assays for detection of type A Influenza virus". *J Clin Microbiol* 1996; 2604-2606.