



CARTAS AL EDITOR

Evaluación de un método antigénico rápido en el diagnóstico de gripe A (H1N1) pandémica en la población infantil

Evaluation of a rapid antigenic method in the diagnosis of pandemic influenza A (H1N1) virus in the pediatric population

Sr. Editor:

Desde la detección de los primeros casos de la nueva gripe A (H1N1) en México y EE. UU. hasta la actualidad, el virus gripal se ha expandido por todo el planeta y ha ocasionado la primera pandemia de gripe del siglo XXI¹. La intensidad de esta pandemia ha variado mucho en los diferentes países y, dentro de ellos, entre distintas zonas geográficas. En España, tras la llegada de los primeros casos en abril, la gripe A pandémica ha tenido una diseminación no homogénea. Sin embargo, con el inicio de la actividad escolar en el mes de septiembre, se ha observado un incremento generalizado en la tasa de incidencia global, y muy especialmente en la población pediátrica². Este incremento de casos ha determinado una importante repercusión sobre los sistemas sanitarios, tanto de atención médica como sobre las necesidades de diagnóstico específico.

Frente a la gripe, tanto pandémica como estacional, se pueden utilizar varias técnicas diagnósticas³. La detección antigénica rápida es uno de los métodos más sencillos que permite realizar en poco tiempo el diagnóstico de infección gripal; sin embargo, uno de los principales inconvenientes es su baja sensibilidad y el hecho de no discriminar entre gripe pandémica y estacional. El cultivo celular precisa de 24–48 h para obtener el resultado y, asimismo, precisa de una confirmación posterior⁴. Por todo esto, solo la técnica de amplificación genómica (reacción en cadena de la polimerasa [RT-PCR]) en tiempo real, que establece específicamente que la muestra es positiva frente al virus gripal A (H1N1) pandémico, es la que se considera como diagnóstica y de referencia⁵.

La falta de disponibilidad de la RT-PCR las 24 h del día permite abordar el diagnóstico rápido frente a la gripe A pandémica mediante la aplicación sistemática de la detección antigénica, lo que nos ha permitido evaluar su utilidad en este proceso diagnóstico.

Se realizó un estudio prospectivo sobre la utilidad del método de inmunocromatografía (IC) de detección antigénica comercial rápido frente a la gripe A y B (Directigen EZ

Flu A+B, Becton & Dickinson, EE. UU.) y se lo comparó con la amplificación genómica del virus gripal A (H1N1) pandémico mediante una técnica de retroamplificación genómica en tiempo real (RT-PCR) (Applied Biosystems, EE. UU.). En ambas técnicas se siguieron escrupulosamente las instrucciones del fabricante para establecer el resultado final.

Durante el estudio se analizaron 482 frotis faríngeos de pacientes con sospecha clínica de infección gripal que acudieron a las urgencias hospitalarias pediátricas y de adultos. En la *tabla 1* se exponen los resultados comparativos obtenidos entre las 2 técnicas y las 2 poblaciones analizadas.

La técnica RT-PCR presentó un porcentaje de positividad global del 39,6%, superior al de la IC (15,9%) y también superior en las muestras pediátricas (51,2%). La IC mostró una mayor sensibilidad en las muestras respiratorias de origen pediátrico en comparación con las de los adultos (el 23,3 frente al 4,7%).

Sin embargo, al comparar la técnica de IC con la de RT-PCR, considerada como la de referencia, se observa, en las muestras respiratorias pediátricas positivas a gripe A pandémica, cómo la IC presentó una sensibilidad del 45,6%, una especificidad y un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 63,6%. La misma comparación realizada con las muestras respiratorias positivas de la población adulta aporta una sensibilidad del 21,4%, una especificidad y un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 81,8%.

La técnica de detección antigénica utilizada no está diseñada para la detección específica de la gripe A pandémica; sin embargo, al utilizar anticuerpos antinucleoproteína viral presenta una débil reacción cruzada. Esta proteína está unida a los segmentos genómicos virales y permanece evolutivamente estable sin apenas variaciones

Tabla 1 Comparación de 2 técnicas diagnósticas en niños y adultos con sospecha de gripe A (H1N1) pandémica: inmunocromatografía versus amplificación genómica

Edad	Número (%)	IC+ (%)	RT-PCR+ (%)	IC+/RT-PCR+, (%)
1–14 años	291 (60,3)	68 (23,3)	149 (51,2)	45,6
Más de 15 años	191 (39,7)	9 (4,7) ^a	42 (21,9)	21,4
	482	77 (15,9)	191 (39,6)	

IC: inmunocromatografía.

^aNo se detectaron muestras positivas por IC y negativas por RT-PCR.

genéticas y antigénicas, ya que de ella depende el grado de enrollamiento y estabilidad del genoma de ARN del virus gripal⁶. Por eso no es de extrañar la baja positividad global detectada con la IC utilizada. Su valor ha sido, sin embargo, superior en la población adulta, comparado con el obtenido en un estudio previo (el 9,4 frente al 4,7%)⁷. La elevada prevalencia de gripe pandémica en la población infantil en el periodo de estudio (octubre-noviembre) puede haber contribuido a la mayor positividad global de esta técnica.

La positividad global de la IC en las muestras respiratorias fue superior en las de origen pediátrico. Este hecho apoyaría los estudios que han demostrado que los niños presentan una mayor carga viral que los adultos en el tracto respiratorio superior y especialmente en la infección gripal^{8,9}. La sensibilidad de la IC estudiada está muy directamente relacionada con la carga viral de la muestra, de modo que era de esperar esa mayor sensibilidad global en la población infantil. Un estudio realizado por el CDC confirma estos datos, ya que al comparar la sensibilidad de la IC frente a la RT-PCR, se observa cómo la IC presenta una sensibilidad del 80% cuando la muestra es rápidamente positiva en la técnica de amplificación genómica, pero baja al 16% cuando la muestra precisa un mayor número de ciclos para ser positiva en la RT-PCR¹⁰. La presencia de una mayor carga viral en los pacientes pediátricos es la causa de que se los considere epidemiológicamente como los introductores y diseminadores, por su largo periodo de excreción viral, de la infección gripal en las familias y en la comunidad^{3,8}.

Una de las características importantes de la IC estudiada es la especificidad y el valor predictivo positivo detectados (100%), es decir, no hemos detectado reacciones cruzadas con otros virus ni falsos positivos (IC-positiva/RT-PCR-negativa), de modo que su positividad fue sinónimo de infección por el virus gripal tipo A. Sin embargo, debe tenerse presente que esta técnica no es capaz de diferenciar entre gripe A estacional y pandémica, de modo que precisa una confirmación posterior, aunque en los meses que se realizó el estudio solo circulaba la gripe A pandémica. Otro dato que debe recordarse es que la negatividad en la prueba antigénica no excluye la infección gripal (debido a su baja sensibilidad), por lo que debe realizarse otro tipo de técnica diagnóstica complementaria y específica (RT-PCR)⁵.

A pesar de la baja sensibilidad de la técnica de detección antigénica rápida estudiada, creemos que es de utilidad diagnóstica en la gripe A (H1N1) pandémica en la población pediátrica. La rapidez, la facilidad y el bajo coste son factores que favorecen su aplicación habitual en todos aquellos casos de sospecha clínica de infección gripal^{7,9}. Dada la asociación entre mayor carga viral y positividad de la IC, la obtención de un resultado positivo favorece el inicio precoz del tratamiento antiviral y la aplicación de las

medidas de aislamiento adecuadas establecidas para este proceso¹¹.

Bibliografía

1. CDC Update: Novel influenza A (H1N1) virus infections-worldwide. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:453-8.
2. Centro Nacional de Epidemiología. Informe semanal de la vigilancia de la gripe en España. Semana 46/2009. [consultado 12/01/2010]. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/gripe>.
3. Noyola DE, Demmler GJ. Effect of rapid diagnosis on management of influenza A infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:303-7.
4. Reina J, Padilla E, Alonso F, Ruiz de Gopegui E, Munar M, Mari M. Evaluation of a new dot blot enzyme immunoassay (Directigen Flu A+B) for simultaneous and differential detection of influenza A and B viral antigens from respiratory samples. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3515-7.
5. WHO. Protocol of real-time RT-PCR for influenza A (H1N1). [consultado 12/01/2010]. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCRealtimeRTPCR_SwineH1Assay-2009_20090430.pdf.
6. Palese P, Shaw ML. Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. En: Knipe DM, Howley PM, editores. *Fields Virology* (5th). Wolters Juwer/Lippincot: Philadelphia; 2007. p. 1647-740.
7. Reina J, Prades C. Utilidad de un método comercial de detección antigénica en el diagnóstico de la gripe A (H1N1) pandémica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 (En prensa).
8. Kayser L, Briones MS, Hayden FG. Performance of virus isolation and Directigen Flu A to detect influenza A in experimental human infection. *J Clin Virol.* 1999;14:191-7.
9. Reina J, Ferrés F, Marinescu C. Utilidad de la detección antigénica rápida frente a los virus gripales en la población pediátrica. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:178-81.
10. CDC. Evaluation of a rapid influenza diagnostic test for detection of novel influenza A (H1N1) virus-United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:826-9.
11. Ministerio de Sanidad y Consumo. Protocolo de actuación en casos de gripe pandémica (H1N1) 2009 en pediatría. Octubre 2009.

J. Reina^{a,*}, F. Ferrés^b y C. Marinescu^a

^aUnidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, Mallorca, España

^bServicio de Pediatría, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, Mallorca, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorge.reina@ssib.es (J. Reina).