

Costo-efectividad en la detección de influenza H1N1: datos clínicos versus pruebas rápidas

Jorge González-Canudas,¹ Jimena María Iglesias-Chiesa,¹
Yulia Romero-Antonio,² Carolina Chávez-Cortes,²
Juan Gabriel Gay-Molina³ y Rodolfo Rivas-Ruiz⁴

Forma de citar

González-Canudas J, Iglesias-Chiesa JM, Romero-Antonio Y, Chávez-Cortes C, Gay-Molina JG, Rivas-Ruiz R. Costo-efectividad en la detección de influenza H1N1: datos clínicos versus pruebas rápidas. Rev Panam Salud Publica. 2011;29(1):1-8.

RESUMEN

Objetivo. Evaluar el desempeño de los datos clínicos y la prueba rápida (PR) en el diagnóstico de influenza H1N1, y analizar el costo-beneficio que representa el uso de esta herramienta diagnóstica.

Métodos. Se aplicó la PR a pacientes que acudieron a cuatro hospitales en la ciudad de México con sintomatología similar a influenza (SSI) durante el período octubre y noviembre de 2009. Se comparó el desempeño diagnóstico de la SSI más la PR contra el de la reacción en cadena de la polimerasa en transcripción reversa en tiempo real (rRT-PCR). La rRT-PCR fue procesada en un laboratorio de referencia y cegado al resultado de la PR. Además, se llevó a cabo una evaluación económica a partir de la cual se estimó el impacto presupuestal relacionado con la utilización de la PR.

Resultados. Se incluyó a 78 pacientes, de los cuales 39 fueron positivos para influenza H1N1 y 6 para influenza A estacional, de acuerdo al resultado de la rRT-PCR. La SSI mostró una sensibilidad de 96% y una especificidad de 21%, la PR de 76% y 82% y el conjunto de SSI más PR de 96% y 100%, respectivamente. El Cociente de Verosimilitud positivo de la SSI-cefalea fue de 31,5 y el de SSI-odinofagia fue de 330. El uso de PR mostró un ahorro de US\$ 12,6 por cada caso sospechoso.

Conclusiones. El uso de la PR como auxiliar en el diagnóstico de influenza H1N1 incrementa la certeza y reduce el costo promedio por paciente sospechoso e infectado.

Palabras clave

Virus de la influenza; economía de la salud; técnicas y procedimientos diagnósticos; sensibilidad y especificidad; virus H1N1; México.

Los primeros casos de infección por el virus de 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 (1). Hacia el 4 de octubre ya

se habían confirmado en México más de 375 000 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 (2, 3). 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 (4). Con estos últimos datos se proyectó

¹ Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F., México. La correspondencia se debe dirigir a Rodolfo Rivas Ruiz, rivasrodolfo@gmail.com

² Laboratorios Silanes, México, D.F., México.

³ Tecnología e Informática para la Salud S.A. de C.V., México, D.F., México.

⁴ Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Epidemiología clínica, México; Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, D.F., México.

que, de continuar dicha tendencia, el IMSS atendería unas 31 150 hospitalizaciones por casos sospechosos de influenza durante el período octubre 2009–marzo 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 (5).

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 (6, 7). 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 reversa en tiempo real (rRT-PCR, por sus siglas en inglés), con el consiguiente retraso en el diagnóstico y tratamiento. Estas pruebas rápidas se habían estado utilizando 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% (8–14). 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 sintomatología similar a influenza (SSI).

La rRT-PCR 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 rRT-PCR 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 (14, 15). En el presente estudio se utilizó esta prueba para establecer el diagnóstico definitivo.

La prueba rápida influenza A/B Instant-test*(PR) de Laboratorios Silanes S.A. de C.V. es utilizada en México como un auxiliar para el diagnóstico diferencial de influenza por virus tipo A y B. Esta prueba consiste en un inmunoensayo cromatográfico para la detección diferencial y cualitativa de antígenos de virus de la influenza a partir de muestras

nasales o faríngeas, e implica la liberación de los antígenos del virus mediante la ruptura y exposición de las nucleoproteínas virales internas a partir del contacto con la muestra del paciente. Contiene un anticuerpo monoclonal específico de ratón contra anticuerpos anti-influenza A y B, los cuales son utilizados como material de detección porque permiten identificar los antígenos del virus de manera directa en muestras nasales o faríngeas.

La PR fue evaluada en Corea en el 2007 en 295 pacientes, donde demostró una especificidad de 96,8% para influenza tipo A y de 100% para influenza tipo B, comparadas con cultivo viral, con una capacidad de detectar desde 10^3 copias de virus (carga viral) (16). Sin embargo, hasta el momento del presente estudio no se había evaluado su desempeño en muestras faríngeas de pacientes con SSI, comparándola con la rRT-PCR para influenza H1N1. La importancia de las pruebas rápidas radica en que, al facilitar el diagnóstico en un tiempo breve, permiten iniciar el tratamiento en los primeros días de los síntomas y de este modo evitar complicaciones. Según informes del IMSS, el riesgo de muerte podría incrementarse hasta 19% por cada día que se retrasa el comienzo de la terapia antiviral específica.

Los objetivos del presente trabajo fueron evaluar el desempeño de los datos clínicos y la prueba rápida (PR) en el diagnóstico temprano de la influenza H1N1, y hacer un análisis del costo-beneficio que representa el uso de esta herramienta diagnóstica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una evaluación del desempeño de la PR en cuatro hospitales del IMSS en el Distrito Federal de México durante el período septiembre-noviembre de 2009. La muestra del estudio incluyó los pacientes que acudieron a solicitar atención médica con SSI, definida esta como la presencia de fiebre (38°C o más), tos y cefalea, acompañadas de cualquier signo o síntoma tales como rinorrea, coriza, artralgias, mialgias, postración, odinofagia, dolor torácico, dolor abdominal, congestión nasal o diarrea. Todos estos síntomas debían haberse manifestado dentro de las 48 horas previas a la toma de la muestra. En menores de 5 años de edad se consideró como un signo cardinal la irritabilidad, en sustitución de la

cefalea. No se incluyó a los pacientes que se encontraban bajo tratamiento con algún medicamento antiviral o afectados por cualquier enfermedad que, por alterar la anatomía nasofaríngea, impidiera extraer adecuadamente la muestra. A los participantes se les explicaron claramente los objetivos y los procedimientos del estudio y se les invitó a firmar una hoja de consentimiento informado previamente aprobada por el comité de ética del IMSS. En el caso de los pacientes menores de 18 años, se solicitó la firma de los padres, tutores o encargados, con el previo asentimiento informado del menor.

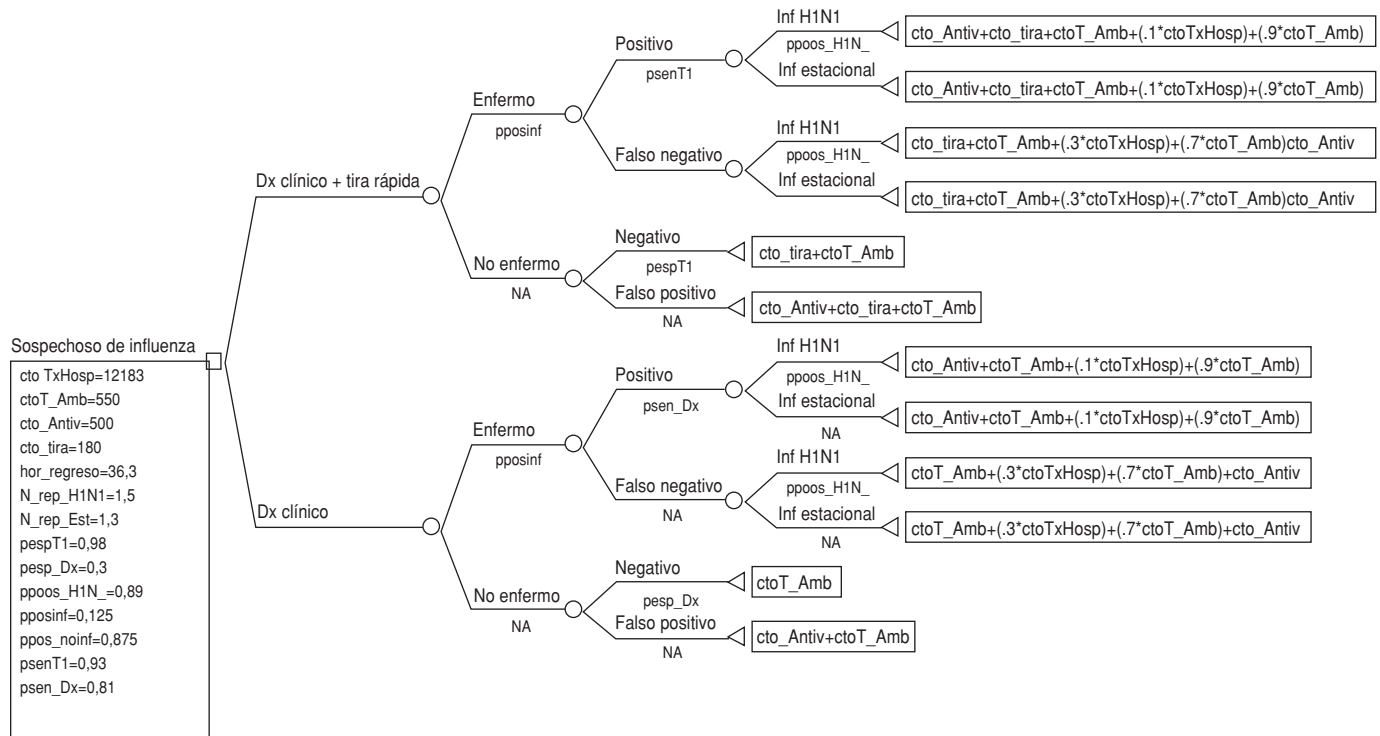
Con objeto de establecer un diagnóstico diferencial de influenza H1N1, a todos los pacientes se les administró un cuestionario y se les tomaron dos muestras de exudado faríngeo, la primera para realizar la PR en el sitio de la toma y la segunda para la rRT-PCR. Las muestras fueron trasladadas en medio de transporte viral a 4°C hasta la Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología, Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza (IMSS), para la realización de la prueba confirmatoria. La recolección de las muestras fue llevada a cabo en los cuatro hospitales por personal previamente capacitado para la aplicación de la PR. Los resultados de la PR y de la rRT-PCR fueron registrados en formatos separados, para mantener cegada la información y evitar el sesgo del observador. El análisis estadístico se hizo bajo codificación.

Análisis estadístico

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra mediante la fórmula de diferencia de proporciones, asumiendo que la diferencia entre la rRT-PCR y la PR fuese como máximo del 15% para ser clínicamente útil, con un alfa de 0,05 y poder o beta del 80%. Así, la muestra requerida fue de 70 pacientes (17). La principal comparación se realizó entre los resultados de la PR y de la rRT-PCR, aunque también se evaluó el desempeño de los datos clínicos y de los datos clínicos más la PR para el diagnóstico de influenza H1N1.

Se obtuvieron mediciones de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud. En el caso de que alguna casilla no presentara observaciones (= 0), se sumó 0,01 para poder hacer los cálculos. Se graficaron los efectos de la razón de verosimilitud con No-

FIGURA 1. Árbol de decisiones propuesto para el uso de pruebas rápidas en la práctica clínica, México, 2009



Fuente: elaboración de los autores.

Nota: Abreviaturas. cto_tira: costo de tira reactiva; ctoT_amb: costo de tratamiento ambulatorio de influenza; cto_Antiv: costo de tratamiento antiviral; ctoTxHosp: costo de tratamiento hospitalizado; pespT1: especificidad de tira reactiva y diagnóstico clínico; pesp_Dx: especificidad de diagnóstico clínico; pposinf: probabilidad de diagnóstico positivo de influenza; ppos_H1N1: probabilidad de diagnóstico de influenza H1N1; psenT1: sensibilidad tira reactiva; psen_Dx: sensibilidad diagnóstico clínico; NA: datos no aplicables.

mogramas de Fagan en ambos modelos y en todos los casos se calcularon los intervalos de confianza del 95% (18).

Análisis económico

El análisis económico se fundamentó en la comparación de dos grupos hipotéticos. En el primero, los pacientes con SSI fueron diagnosticados a través de interrogatorio y exploración física exclusivamente, mientras que en el segundo grupo se utilizó la PR como apoyo complementario al diagnóstico clínico. El modelo partió del supuesto de que los pacientes diagnosticados por influenza iniciarían tratamiento antiviral inmediatamente, a diferencia de los pacientes que no recibieran dicho diagnóstico. Dado que el inicio temprano del tratamiento antiviral mejora el pronóstico y acelera el regreso de los pacientes a sus actividades productivas, el objetivo del análisis económico fue cotejar ambas alternativas diagnósticas e identificar si la mejora en los resultados terapéuticos puede justificar el aumento en los costos relacionados con la adquisición de las

CUADRO 1. Costos considerados según resultado diagnóstico, México, 2009

Diagnóstico	Resultado	Consulta inicial	Tratamiento antiviral	Hospitalización (10%)	Hospitalización (30%)	Consulta de seguimiento (90%)
Clínico	Positivo	X	X	X	...	X
	Falso positivo ^a	X	X
	Negativo	X
Clínico + Prueba rápida	Falso negativo ^b	X	X	...	X	X
	Positivo	X	X	X	...	X
Prueba rápida	Falso positivo	X	X
	Negativo	X
Prueba rápida	Negativo	X
	Falso negativo	X	X	...	X	X

Fuente: elaborado por los autores.

Nota: (...): sin datos.

^a Se supone que 30% de los pacientes infectados no tratados desarrollan alguna complicación que requerirá hospitalización.

^b Se supone que el paciente falso negativo no regresará a una consulta de seguimiento.

nuevas pruebas. El modelo del árbol de decisiones se presenta en la figura 1.

En el caso de los pacientes enfermos, se estimó que 90% sería tratado de manera ambulatoria y 10% requeriría hospitalización. Sin embargo, en el caso de falsos negativos, el número de pacientes hospitalizados aumentaría 30% debido a la posibilidad de complicaciones. Como supuestos epidemiológicos dentro del estu-

dio, se estimó que de los pacientes sospechosos de influenza durante la epidemia estacional 2009–2010, 12,5% sería confirmado como infectado por alguno de los dos tipos de virus de la influenza, y de estos, 90% tendría el virus de la influenza A y 10% el tipo B. En el cuadro 1 se presentan los costos considerados para cada paciente en caso de ser correctamente o incorrectamente diagnosticado.

En términos de beneficio, se midió la disminución en el tiempo promedio de regreso a las actividades normales de un paciente bajo terapia antiviral oportuna, en comparación con aquellos que no recibirían este tratamiento, tomando como base la "Guía para el manejo farmacológico de la pandemia de influenza tipo A (H1N1) 2009 y otros virus de influenza" (19). Se supuso asimismo que, en los pacientes enfermos de influenza H1N1 tratados oportunamente, el tiempo de regreso a las actividades normales se reduciría un promedio de 36,3 horas.

El modelo de evaluación aplicado en el presente trabajo estimó el costo promedio de caso sospechoso mediante pruebas rápidas y criterio clínico exclusivamente, en función de cuatro puntos básicos: la frecuencia de casos sospechosos que son confirmados, los costos promedio del tratamiento, la reducción de costos gracias al diagnóstico temprano y, finalmente, la sensibilidad y especificidad de la prueba rápida y del criterio clínico. Para estimar el costo promedio de atención hospitalaria de una neumonía atípica en el contexto público mexicano, se utilizó el estudio de Gutiérrez y Bertozzi, el cual está basado en estimaciones de costos de la Secretaría de Salud en 2003 (20). En el caso del costo de atención ambulatoria, se utilizaron las estimaciones de la consulta externa del IMSS, que eran de \$550 pesos mexicanos (US\$ 40,4) para el primer nivel de atención (cuadro 2).⁵ A partir de estimaciones sobre el costo promedio por paciente sospechoso de influenza y sobre el número de nuevos casos de influenza para la epidemia invernal 2009–2010 en México, se calculó el impacto presupuestal que ambas alternativas tendrían para el sistema de salud pública del país. Utilizando datos oficiales sobre incidencia de casos de influenza en los últimos tres períodos invernales, el número de nuevos casos para 2009–2010 se proyectó en 63 000 (21).

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron un total de 82 pacientes, de los cuales tres (3,7%) fueron luego excluidos por carecer de la segunda muestra faríngea y uno (1,2%) porque la prueba rápida no fue tomada adecuadamente. De los 78 pacientes res-

tantes, que tuvieron una mediana de edad de 29 años (1–72 años), 42 (53,8%) fueron mujeres. La prueba rRT-PCR arrojó 39 (50%) positivos al virus H1N1, 6 (7,7%) al virus de influenza estacional A y 33 (42,3%) negativos, en tanto que la PR detectó 34 (43,58%) con influenza estacional A, 1 (1,3%) con influenza estacional B y 43 (55,1%) negativos. Los síntomas más comunes asociados a la infección por influenza H1N1 diagnosticada por rRT-PCR fueron tos (39 casos, 100%), fiebre (37, 94,87%) y cefalea (37, 94,87%), y los menos frecuentes fueron diarrea (3 casos, 7,69%) y dolor abdominal (3, 7,69%).

El complejo sintomático de tos, fiebre y rinorrea hialina se presentó de manera constante en los casos de influenza estacional A, y en 94,8% de los casos de influenza H1N1. Para el cálculo del teorema de Bayes, se consideraron enfermos a los sujetos con influenza estacional más los positivos por H1N1, con un total de 45 pacientes (57%). En este escenario, todos los pacientes con diagnóstico comprobado de influenza A estacional y H1N1 presentaron tos, un síntoma clínico significativamente más frecuente que en quienes presentaban un cuadro de vías aéreas altas por otras causas [100% y 90% ($P = 0,04$), respectivamente, con una sensibilidad de 100% y especificidad de 9,1%]. La diarrea y el dolor abdominal se presentaron significativamente menos en los pacientes con influenza frente a otras causas no asociadas a influenza. El dolor abdominal se presentó en cuatro pacientes (8,8%) con diagnóstico de influenza frente a 10 (30,3%) por otras causas ($P = 0,01$) (cuadro 3).

La combinación de fiebre, tos y cefalea (SSI) acusó una sensibilidad de 96% y una especificidad de apenas 21%. Otra combinación de síntomas estudiada por su alta prevalencia fue fiebre, tos y odinofagia, con una sensibilidad de 84% y una especificidad de solo 30%. El resul-

tado de la PR, aislada de los datos clínicos, mostró una sensibilidad de 76% y una especificidad de 82%.

Al combinar los datos clínicos (la SSI arriba mencionada) con la PR se encontró un incremento en la capacidad diagnóstica, que llegó incluso a presentar especificidad del 100% ($P > 0,001$) (cuadro 4). El cociente de verosimilitud positivo de la SSI-cefalea fue de 31,5 y el de SSI-odinofagia, de 330. Este aumento en la capacidad predictiva también se evidenció al graficar la razón de verosimilitud de las distintas combinaciones mediante el nomograma de Fagan (figura 2).

Se identificó un menor costo promedio por paciente sospechoso con el uso de la PR frente al diagnóstico mediante criterio clínico exclusivamente. Estos resultados, así como los costos promedio por paciente infectado por virus de influenza, se pueden observar en el cuadro 5. En los casos de contagio por influenza, se encontró una reducción mayor del tiempo para el regreso a actividades normales en los pacientes donde se utilizaron las pruebas de diagnóstico rápido. En los pacientes donde solo se utilizó el criterio clínico, la reducción del tiempo promedio de regreso a actividades normales fue de 29,4 horas, mientras que en aquellos diagnosticados mediante PR + Criterio clínico la reducción de tiempo de regreso a sus actividades fue de 33,7 horas, es decir una diferencia promedio por paciente de 4,36 horas (cuadro 6). El costo promedio por paciente sospechoso de influenza fue de US\$ 12,6 menos para los pacientes en quienes se utilizó la PR. Suponiendo que una epidemia estacional de influenza en México podría rondar los 63 000 casos, la incorporación de esta técnica diagnóstica tiene el potencial de generar una disminución de US\$ 766 080 y un incremento de más de 1 430 días de actividades normales en la población mexicana durante los meses invernales.

CUADRO 2. Costos de las variables del análisis económico de la prueba rápida, según el tipo de fuente utilizada, México, 2009

Variable	US\$ ^a	Fuente
Tratamiento hospitalario por influenza (promedio)	895,8	Gutiérrez y Bertozzi, 2005
Consulta ambulatoria en IMSS ^b	40,4	IMSS, ^b 2009
Prueba rápida	13,2	Influenza A/B Instant-test ^b (precio unitario)
Tratamiento antiviral	36,7	Tamiflu [®] (oseltamivir) (precio público)

Fuente: elaborado por los autores a partir de las fuentes mencionadas.

^a Tipo de cambio de 2009 (US\$ 1 = 13,6 pesos mexicanos).

^b IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social (www.imss.gob.mx).

⁵ Tipo de cambio de 2009 (US\$ 1 = 13,6 pesos mexicanos).

CUADRO 3. Sensibilidad y especificidad de la sintomatología de influenza, comparada con la prueba rRT-PCR, México, 2009

Dato clínico	rRT-PCR			Signos y síntomas vs rRT-PCR (Positivo a influenza)					
	A (H1N1) n = 39 No. (%)	Estacional A n = 6 No. (%)	Negativo n = 33 No. (%)	Sen	Esp	VPP	VPN	RV+	P ^a
Tos	39 (100)	6 (100)	30 (90,9) ^a	100	9,1	60	100	1,1	0,044
Fiebre	37 (94,8)	6 (100)	29 (87,8)	95,6	12,1	59,7	66,7	1,09	0,252
Cefalea	37 (94,8)	6 (100)	32 (96,9)	75,6	21,21	56,6	38,8	0,96	0,083
Artralgias/mialgias	36 (92,3)	6 (100)	27 (81,8)	93,3	15,2	60	94,4	2,63	0,539
Odinofagia	33 (84,6)	5 (83,3)	22 (66,6)	84	33,3	63,3	61,1	1,27	0,245
Rinorrea	30 (76,9)	4 (66,6)	26 (78,8)	36,7	66,7	57,9	45,7	1,1	0,819
Dolor torácico	18 (46,1)	0 (0)	15 (45,4)	40	45,5	50	35,7	0,73	0,561
Coriza	16 (41)	1 (16,6)	7 (21,2)	37,8	75,8	68	47,2	1,56	0,272
Congestión nasal	16 (41)	2 (33,3)	17 (51,5)	40	48,5	51,4	37,2	0,78	0,355
Astenia/adinamia	10 (25,6)	1 (16,6)	5 (15,1)	24,4	84,8	68,8	45,2	1,61	0,699
Disnea	9 (23,1)	2 (33,3)	8 (24,2)	36,7	66,7	57,9	45,7	1,1	0,885
Diarrea	3 (7,6)	1 (16,6)	7 (21,2) ^a	8,9	78,8	36,4	38,8	0,42	0,016
Dolor abdominal	3 (7,7)	1 (16,6)	10 (30,3) ^a	8,9	30,3	14,8	19,6	0,13	0,005

Fuente: elaborado por los autores.

Nota: Abreviaturas. rRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa reversa en tiempo real; sen: sensibilidad; esp: especificidad; VPP: valores predictivos positivos; VPN: valores predictivos negativos; RV+: razón de verosimilitud positiva.

^a Prueba de la chi al cuadrado de la comparación entre la presencia del dato clínico y la presentación de influenza corroborada mediante rRT-PCR.

CUADRO 4. Sensibilidad y especificidad de la combinación de datos clínicos con el uso de la prueba rápida, comparada con la prueba de rRT-PCR, México, 2009

Combinación de datos clínicos y PR	rRT-PCR (positivo) n = 45 No. (%)	IC95%			IC95%			IC95%			IC95%		P ^a	
		Sen	Mín	Máx	Esp	Mín	Máx	VPP	Mín	Máx	RV+	Mín		Máx
Fiebre + tos + cefalea	43 (95,6)	0,96	0,84	0,99	0,21	0,1	0,39	0,62	0,5	0,73	1,21	1,01	1,46	0,032
Fiebre + tos + odinofagia	38 (84,4)	0,84	0,7	0,93	0,3	0,16	0,49	0,62	0,49	0,74	1,21	0,94	1,57	0,119
Instant-test	34 (75,6)	0,76	0,6	0,87	0,82	0,64	0,92	0,85	0,69	0,94	4,16	1,98	8,73	>0,01
SSI cefalea + Instant-test	43 (95,6)	0,96	0,84	0,99	1	0,87	1	1	0,9	1	31,5	4,57	217	>0,01
SSI odinofagia + Instant-test	45 (100)	1	0,9	1	1	0,87	1	1	0,9	1	330	0	1074	>0,01

Fuente: elaborado por los autores.

Nota: Abreviaturas. SSI: síntomas similares a influenza (fiebre + tos); rRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa reversa en tiempo real; sen: sensibilidad; IC95%: intervalo de confianza de 95%; esp: especificidad; VPP: valores predictivos positivos; RV+: razón de verosimilitud positiva. PR: prueba rápida.

^a Prueba de la chi al cuadrado de la comparación entre la presencia de la combinación de datos clínicos y la presentación de influenza corroborada mediante rRT-PCR.

DISCUSIÓN

La influenza H1N1 continúa siendo una amenaza. Se sabe que una de las piedras angulares para mitigar el impacto de una pandemia es el diagnóstico oportuno; en efecto, debido a la rapidez con que avanza esta enfermedad, la interpretación de sus manifestaciones clínicas —y comienzo del tratamiento— dentro de las 36 a 48 de iniciadas es un punto crítico para prevenir complicaciones serias y aun fatales.

A raíz de la búsqueda de un diagnóstico oportuno y certero frente a casos sospechosos de influenza, las investigaciones recientes se han inclinado hacia las pruebas de diagnóstico rápido. Si bien la rRT-PCR es el estándar de oro para el diagnóstico de influenza, el hecho de que requiera un mínimo de 24 a 48 horas para arrojar resultados retrasa

el inicio del tratamiento. Un estudio reciente comparó el desempeño in vitro en la detección del virus de influenza H1N1 de ocho pruebas rápidas comercializadas en Estados Unidos.⁶ Halló que la sensibilidad analítica general de las PR con referencia a la carga viral fue baja y no reproducible, concluyendo que era obligatorio evaluar cualquier prueba rápida en el campo, en condiciones reales de alta prevalencia de influenza H1N1 (22).

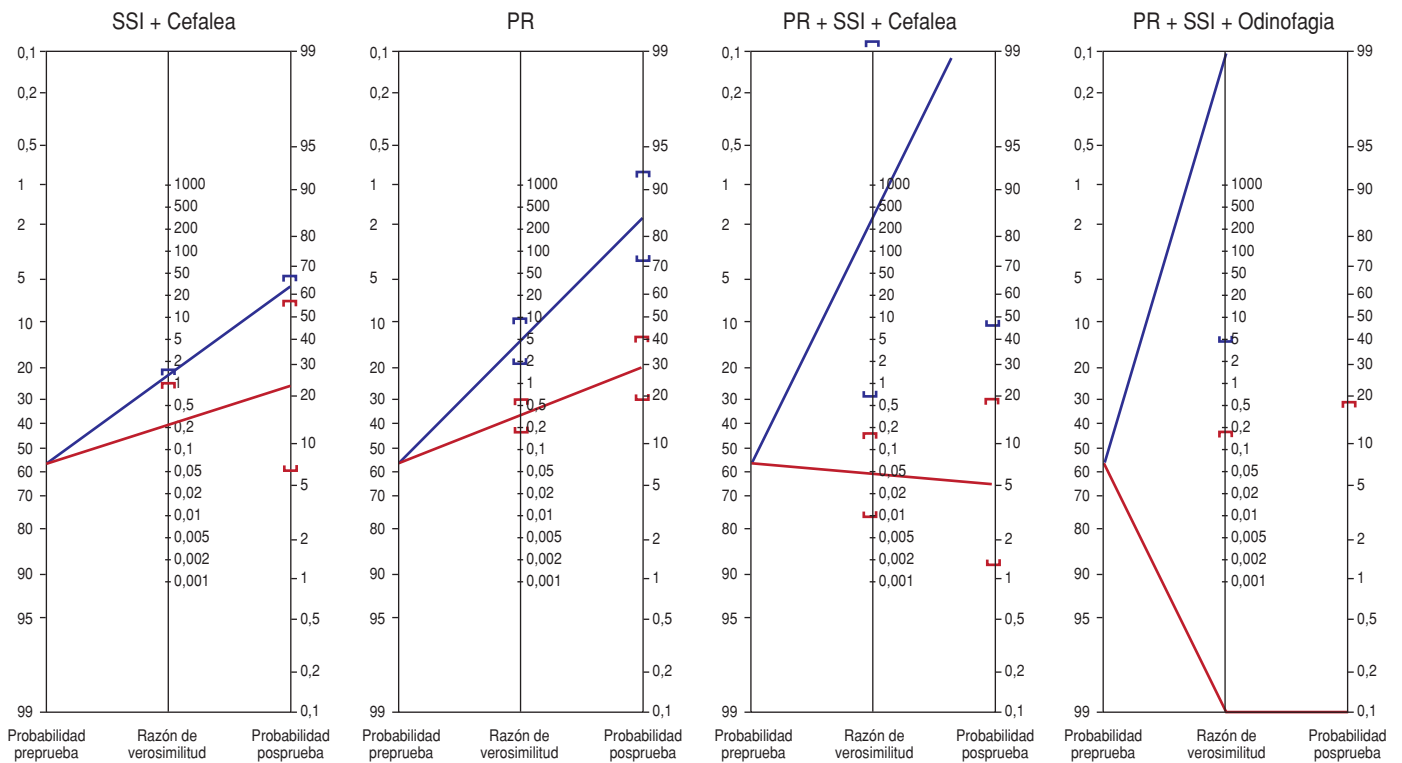
En estos términos se evaluó, en el presente trabajo, el desempeño de la PR influenza A/B Instant-test en el diagnós-

tico de infección por virus H1N1 en cuatro hospitales de la ciudad de México pertenecientes al IMSS. Se halló una sensibilidad de 76% [intervalo de confianza de 95% (IC95%): 60–87] y una especificidad de 82% (IC95%: 64–92). La sensibilidad de esta prueba fue superior a las que han presentado otras como Binax, con una sensibilidad de 69,1% (IC95%: 58,9–78,1), o Quidel QuickVue influenza A + B, con una sensibilidad de 19,5% (IC95%: 14,7–24,2) (10, 16, 23).

Otro punto que se debe de considerar son las cifras elevadas de falsos positivos que se obtienen cuando el inicio del tratamiento se basa en los datos clínicos únicamente. En este estudio, el complejo SSI tuvo una sensibilidad de 96%, pero los falsos positivos también fueron elevados (37%), lo que implica que un alto porcentaje de pacientes podría recibir tratamiento sin presentar la enfermedad,

⁶ QuickVue influenza A + B (Quidel Corporation), Binax ahora gripe A y B (Binax), Clearview Exact influenza A y B (Inverness Medical), TRUFLU (Meridian Bioscience), Directigen EZ gripe A + B (Becton Dickinson), influenza A y B (Diagnostik Nord), Xpect gripe A y B (REMEL) y Rápida (Genérico Ensayos) (14).

FIGURA 2. Comparación mediante nomograma de Fagan del desempeño de los síntomas similares a influenza (SSI) y de la prueba rápida (PR), en población abierta para el diagnóstico de influenza, México, 2009



Fuente: elaborado por los autores.

Nota: los SSI incluidos fueron fiebre y tos. La prueba rápida utilizada fue Influenza A/B Instant test. Los corchetes representan el intervalo de confianza de 95%.

CUADRO 5. Costo promedio por paciente, según sea sospechoso o esté infectado de influenza, y según el proceso diagnóstico utilizado, México, 2009

Paciente/Proceso diagnóstico	US\$ ^a
Sospechoso de influenza	
Diagnóstico clínico + Prueba rápida	79,7
Diagnóstico clínico	91,30
Diferencia entre ambos procesos	11,70
Infectado con influenza	
Diagnóstico clínico + Prueba rápida	238,90
Diagnóstico clínico	246,50
Diferencia entre ambos procesos	7,60

Fuente: elaborado por los autores.

^a Tipo de cambio de 2009 (US\$ 1 = 13,6 pesos mexicanos).

CUADRO 6. Beneficio promedio por paciente, según sea sospechoso o esté infectado de influenza, en función de la reducción de tiempo de regreso a actividades normales, por proceso diagnóstico utilizado, México, 2009

Paciente/Proceso diagnóstico	Horas
Sospechoso de influenza	
Diagnóstico clínico + Prueba rápida	4,22
Diagnóstico clínico	3,68
Diferencia entre ambos procesos	0,54
Infectado con influenza	
Diagnóstico clínico + Prueba rápida	33,76
Diagnóstico clínico	29,40
Diferencia entre ambos procesos	4,36

Fuente: elaborado por los autores.

situación que tiene dos repercusiones negativas: la desventaja económica, que ya fue analizada aquí, y el probable desarrollo de resistencia a los antivirales. En consecuencia, se considera que incrementar la certeza diagnóstica durante la pandemia de influenza H1N1 reviste una importancia vital, sobre todo ante el desarrollo de resistencia por parte del virus al oseltamivir, incluso en niños, en

quienes el diagnóstico es todavía más difícil (24–26).

Se concluye que el uso de PR en el diagnóstico de influenza H1N1, aun cuando eleva el costo de la consulta inicial, reduce el costo promedio por paciente sospechoso e infectado debido a que su mayor sensibilidad y especificidad permiten comenzar el tratamiento oportunamente, disminuyendo así el

tiempo de convalecencia y la cantidad de hospitalizaciones, y por consiguiente también el período de inactividad del paciente y los días/cama en el hospital. Por este motivo, el uso de esta tecnología, en combinación con el criterio clínico, se debe considerar dominante sobre el uso exclusivo del criterio clínico.

Los resultados del análisis económico, en particular las estimaciones de impacto presupuestal, están ligados a la veracidad de las estimaciones epidemiológicas utilizadas. En caso de que la incidencia de nuevos casos de influenza sea menor que la pronosticada, el impacto presupuestal disminuiría de forma proporcional. Sin embargo, al tratarse de una intervención que demostró ser dominante, los resultados de este trabajo sugieren que el uso de PR optimizará el aprovechamiento de recursos para el control de la epidemia H1N1. Asimismo, la confiabilidad del análisis económico está íntimamente relacionada con la veracidad de las estimaciones de sensibilidad y especificidad aquí establecidas. No obstante, en razón de que los resulta-

dos indican mayores beneficios a un menor costo, el uso de esta tecnología parece prometedor, incluso cuando exponga variaciones regionales en su efectividad, que podrían ocurrir durante una implementación a mayor o menor escala.

Una limitante de este estudio radicó en que fue realizado durante la pandemia de influenza en México, donde la prevalencia de infección por el virus H1N1 alcanzó un 50,6%, aparte de que fue llevado a cabo en hospitales que durante dicha contingencia concentraron al grupo de pacientes con mayor sintomatología. Para manejar este probable sesgo de referencia y de alta prevalencia, se decidió realizar el cálculo de las razones de verosimilitud, con intervalos de confianza de 95%, y graficarlas en distintos modelos de nomogramas de Fagan (figura 2).

Debido a su alta tasa de contagio y elevado número de complicaciones pulmonares que trae aparejadas, la influenza

ejerce un fuerte impacto tanto en la salud de la población como en los servicios sanitarios de los países. Uno de los factores que aumentan este impacto estriba en la similitud de su sintomatología con la del catarro común, lo cual hace que muchos pacientes y médicos no la adviertan o diagnostiquen oportunamente, produciéndose en consecuencia un mayor número de complicaciones e incluso defunciones.

La manera más eficaz de prevenir esta cadena de complicaciones incluye un diagnóstico oportuno y veraz de la enfermedad para iniciar el tratamiento adecuado. No obstante, dado que las pruebas confirmatorias (rRT-PCR o cultivo) de presencia o ausencia de virus de influenza necesitan entre dos y siete días para obtener los resultados, es perentorio contar con pruebas diagnósticas que puedan ser aplicadas al presentarse los primeros síntomas y dar resultados en el

menor tiempo posible. Finalmente, en América latina y el Caribe, las instalaciones, equipos y demás recursos necesarios para las pruebas de rRT-PCR no son de fácil acceso, realidad que hace todavía más urgente la necesidad de utilizar otro tipo de pruebas para el apoyo diagnóstico en pacientes sintomáticos.

Agradecimientos. Los autores agradecen a Cesar González Bonilla, del Hospital de Infectología del Centro Médico “La Raza”, quien realizó el procesamiento de las muestras de todos los pacientes incluidos en este estudio. También expresan su gratitud al personal de los servicios de admisión y urgencias del Hospital de Pediatría, Hospital de Especialidades, Hospital Regional No. 1—pertenecientes al Centro Médico Nacional Siglo XXI y Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos McGregor Sánchez”, por su valiosa ayuda.

REFERENCIAS

- 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.
- Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernández M, Quinones-Falconi F, Bautista E, et al., The INER Working Group on Influenza. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009;361:680-9.
- World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009—update 69. Hallado en: http://www.who.int/csr/don/2009_10_09/en/index.html. Acceso el 22 de noviembre de 2010.
- Echevarría-Zuno S, Mejía-Arangur JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muñiz C, Robles-Pérez E, González-León M, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet.* 2009;374:2072-9.
- Secretaría de salud, México. Situación actual de la epidemia. Hallado en: http://portal.salud.gob.mx/sites/salud_descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_030210.pdf. Acceso el 22 de noviembre de 2010.
- 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.
- 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.
- Poehling KA, Zhu Y, Tang YW, Edwards K. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:713-8.
- Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:164-77.
- 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.
- 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.
- Lee GC, Jeon ES, Kim WS, Le DT, Yoo JH, Chong CK. Evaluation of a rapid diagnostic test, NanoSign[®] Influenza A/B Antigen, for detection of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) viruses. *Virol J.* 2010;7:244.
- 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.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Performance of rapid influenza diagnostic tests during two school outbreaks of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection—Connecticut, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:1029-32.
- Weinberg GA, Erdman DD, Edwards KM, Hall CB, Walker FJ, Griffin MR, et al. Superiority of reverse-transcription polymerase chain reaction to conventional viral culture in the diagnosis of acute respiratory tract infections in children. *J Infect Dis.* 2004;189:706-10.
- Yoo Y, Sohn JW, Park DW, Kim JY, Shin HK, Lee Y, et al. Clinical evaluation of the SD Bio-line influenza virus antigen test for rapid detection of influenza viruses A and B in children and adults during the influenza season. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14:1050-2.
- Simel DL, Samsa GP, Matchar DB. Likelihood ratios with confidence: sample size estimation for diagnostic test studies. *J Clin Epidemiol.* 1991;44:763-70.
- Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 1: Sensitivity and specificity. *BMJ.* 1994;308:1552.
- Organización Mundial de la Salud. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1), 2009. Influenza and other Influenza Viruses. Hallado en: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html. Acceso el 29 de diciembre de 2010.
- Gutiérrez JP, Bertozzi E. Vacunación contra influenza para adultos mayores en México: consideraciones económicas. *Salud Publica Mex.* 2005;47:234-9.
- Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), México. Hallado en: http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/plantilla/intd_sinave.html. Acceso el 22 de noviembre de 2010.
- Herzum I, Lutz T, Koch F, Geisel R, Gehrt A. Diagnostic performance of rapid influenza antigen assays in patients infected with the new influenza A (H1N1) virus. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:53-6.
- Steininger C, Kundi M, Aberle SW, Aberle JH, Popow-Kraupp Y. Effectiveness of reverse transcription-PCR, virus isolation and enzyme linked immunosorbent assay for diagnosis of influenza A virus infection in dif-

- ferent age groups. *J Clin Microbiol.* 2002;40:2051–6.
24. Njouom R, Sadeuh Mba SA, Noah D, Gregory V, Collins P, Cappy P, et al. Circulation of human influenza viruses and emergence of Oseltamivir-resistant A (H1N1) viruses in Cameroon, Central Africa. *BMC Infect Dis.* 2010;10:56.
25. Ciblak MA, Hasoksuz M, Escuret V, Valette M, Gul F, Yilmaz H, et al. Surveillance and oseltamivir resistance of human influenza A virus in Turkey during the 2007–2008 season. *J Med Virol.* 2009;81:1645–51.
26. Stephenson I, Democratis J, Lackenby A, McNally T, Smith J, Pareek M, et al. Neuraminidase inhibitor resistance after oseltamivir treatment of acute influenza A and B in children. *Clin Infect Dis.* 2009;48:389–96.

Manuscrito recibido el 14 de abril de 2010. Aceptado para publicación, tras revisión, el 1 de noviembre de 2010.

Cost-effectiveness in the detection of influenza H1N1: clinical data versus rapid tests

ABSTRACT

Objective. Evaluate the performance of clinical data and the rapid influenza diagnostic test (RIDT) in diagnosing influenza H1N1, and analyze the cost-benefit of using this diagnostic tool.

Methods. The RIDT was used for patients who came to four hospitals in Mexico City with an influenza-like illness (ILI) in October and November 2009. The diagnostic performance of the ILI clinical data and the RIDT was compared to that of the real-time reverse transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR) test. The rRT-PCR test was conducted in a reference laboratory and blinded to the results of the RIDT. An economic evaluation also was conducted to estimate the budgetary impact of using the RIDT.

Results. The study included 78 patients, 39 of whom tested positive for influenza H1N1 and 6 tested positive for seasonal influenza A, according to the results of the rRT-PCR. The ILI clinical data yielded a sensitivity of 96% and specificity of 21%; the RIDT yielded a sensitivity of 76% and specificity of 82%; and the ILI clinical data and RIDT together yielded a sensitivity of 96% and specificity of 100%. The positive likelihood quotient for ILI-headaches was 31.5 and that of ILI-odynophagia, 330. The use of RIDT yielded savings of US\$12.6 per each suspected case.

Conclusions. Use of the RIDT to aid in the diagnosis of influenza H1N1 increases certainty and lowers the average cost per suspected and infected patient.

Key words

Influenza virus; health economics; diagnostic techniques and procedures; sensitivity and specificity; influenza A virus, H1N1 subtype; Mexico.
