

Test portátil sanguíneo por punción digital para el diagnóstico diferencial de infecciones respiratorias viral y bacteriana

Point of care test for differential
diagnosis of virus versus bacteria
in acute respiratory tract infection

Detección Temprana de Tecnologías
Nuevas y Emergentes en la RedETS

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Test portátil sanguíneo por punción digital para el diagnóstico diferencial de infecciones respiratorias viral y bacteriana

Point of care test for differential
diagnosis of virus versus bacteria
in acute respiratory tract infection

Detección Temprana de Tecnologías
Nuevas y Emergentes en la RedETS

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

LLANOS MENDEZ, AURORA

Test portátil sanguíneo por punción digital para el diagnóstico diferencial de infecciones respiratorias viral y bacteriana / Aurora Llanos Méndez, Juan Carlos Guerra Álvarez, Rebeca Isabel Gómez. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2018.

58 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.)

1. Infecciones del sistema respiratorio 2. Pruebas a la cabecera del paciente I. Guerra Álvarez, Juan Carlos II. Isabel Gómez, Rebeca III. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía IV. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad V. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Aurora Llanos-Méndez, Juan Carlos Guerra-Álvarez y Rebeca Isabel-Gómez.

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 8 de noviembre de 2017 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 1 de diciembre de 2017).

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Consejería de Salud

JUNTA DE ANDALUCIA

Avda. de la Innovación s/n, Edificio Arena 1, s/n. Planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

Teléfono: 955 006 309 Fax: 955 006 327

Mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Web: www.aetsa.org

ISBN: 978-84-17163-07-5

NIPO: en trámite

Cita sugerida: Llanos-Méndez A, Guerra-Álvarez JC, Isabel-Gómez R. Test portátil sanguíneo por punción digital para el diagnóstico diferencial de infecciones respiratorias viral y bacteriana. Sevilla: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2018.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Test portátil sanguíneo por punción digital para el diagnóstico diferencial de infecciones respiratorias viral y bacteriana

Point of care test for differential
diagnosis of virus versus bacteria
in acute respiratory tract infection

Detección Temprana de Tecnologías
Nuevas y Emergentes en la RedETS

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de la Dra. M^a del Rocío Hernández Soto, Directora de Salud del Distrito Sanitario Aljarafe y Sevilla Norte y del Dr. Agustín Caro Gómez, Pediatra de Atención Primaria de Salud.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Contribución de los autores

- Planificación y diseño de la investigación: Dra. Aurora Llanos Méndez, Dr. Juan Carlos Guerra Álvarez, Rebeca Isabel Gómez.
- Documentación: Rebeca Isabel Gómez.
- Obtención de los datos: Dra. Aurora Llanos Méndez, Dr. Juan Carlos Guerra Álvarez
- Análisis y presentación de resultados: Dra. Aurora Llanos Méndez, Dr. Juan Carlos Guerra Álvarez.
- Elaboración del manuscrito: Dra. Aurora Llanos Méndez, Dr. Juan Carlos Guerra Álvarez.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por los autores.

Índice

Lista de tablas y figuras	13
Datos generales	15
Nombre de la tecnología	15
Compañía comercial o elaboradora del producto	15
Breve descripción de la tecnología	15
Población diana	19
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	19
Área de especialización/abordaje	21
Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	21
Desarrollo y uso de la tecnología	23
Grado de desarrollo de la tecnología	23
Tipo y uso de la tecnología	23
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	23
Relación con tecnologías previas	23
Tecnología alternativa en uso actual	23
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual	26
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	26
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica	27
Incidencia/prevalencia	27
Carga de la enfermedad	27
Requerimientos para usar la tecnología	29
Requerimiento de infraestructura y formación	29
Coste y precio unitario	29
Riesgos y seguridad	31
Eficacia/efectividad	33
Resultado de la búsqueda	33
Descripción y calidad de los artículos	33
Principales resultados	35
Evaluación económica	39

Impactos	41
Impacto en salud	41
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	41
Impacto económico de la tecnología	41
Impacto en la organización	42
Recomendaciones e investigaciones en curso	43
Investigación en curso	43
Guías y directrices	43
Puntos clave	45
Bibliografía	47
Anexos	51
Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica	51
Anexo 2. Estrategia de búsqueda	53
Anexo 3. Diagrama de flujo	56
Anexo 4. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios	57

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Interpretación de los resultados del inmunoensayo	18
Tabla 2. Etiología más frecuente de las infecciones del tracto respiratorio superior	20
Tabla 3. Definición de la fiebre por medio de la temperatura corporal	20
Tabla 4. Descripción de los artículos seleccionados	34
Tabla 5. Principales resultados sobre validez diagnóstica	36
Figura 1. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	35

Datos generales

Nombre de la tecnología

Test portátil sanguíneo por punción digital para el diagnóstico diferencial de infecciones respiratorias viral y bacteriana.

Compañía comercial elaboradora del producto

Comercializado actualmente como FebriDx® (RPS Diagnostics Sarasota, FL, USA).

Breve descripción de la tecnología

FebriDx® es una prueba diagnóstica rápida, portátil, fácil de utilizar, de detección visual y de un solo uso, que utiliza una muestra de sangre capilar para diferenciar entre una infección respiratoria de etiología vírica o bacteriana con resultados disponibles en 15 minutos. La prueba permitiría identificar una respuesta inmunitaria clínicamente significativa a una infección vírica o bacteriana. Se realiza mediante inmunoensayo de flujo lateral (tiras reactivas) que utiliza tecnología *direct sampling micro-filtration* (microfiltración de muestreo directo). Consiste en una membrana de nitrocelulosa en la que se inmoviliza un biorreactivo de interés. Posteriormente, la muestra y otros reactivos se mueven por capilaridad a unas zonas preparadas como “zona de prueba o test” y “zona de control”¹.

Mecanismo de acción

La prueba detecta cualitativamente *in vitro* los niveles en sangre capilar de los biomarcadores proteína A de resistencia a mixovirus (MxA) y proteína C reactiva¹.

Proteína A de resistencia a mixovirus (MxA)

Durante la infección viral, se produce la activación de la respuesta inmune innata o inespecífica, en la cual participa el interferón (IFN), las células NK y los macrófagos. Estas células predominantes en la respuesta inflamatoria inicial, adquieren capacidad citolítica a los 3-4 días después de la infección². El IFN tipo I, tiene funciones antivirales de inmunomodulación y antiproliferación. Sin embargo, debido a su corta vida media en los fluidos

corporales no constituye un marcador diagnóstico adecuado. La actividad antiviral de este IFN está mediada por proteínas, entre las que se encuentra la MxA, que muestra una amplia actividad antiviral ante un amplio rango de virus RNA y algunos virus DNA³.

La proteína MxA tiene una baja concentración basal, de menos de 50 ng/ml, un tiempo de inducción rápido de 1-2 horas y una semivida larga de 2,3 días. Los niveles de MxA llegan a su máximo a las 16 horas, y permanecen altos hasta 10 días después de la infección viral, en presencia de concentraciones elevadas de interferón¹. Las infecciones víricas aumentan los niveles de MxA al mismo tiempo que solamente producen un ligero aumento de los niveles de proteína C reactiva. Es por ello que se ha propuesto como marcador de infección viral^{1,3}.

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva es una proteína de fase aguda, producida por el hígado, estimulado principalmente por la interleucina 6 y la interleucina 1 β , y por el factor de necrosis tumoral α como respuesta a una infección o inflamación tisular⁴.

Las concentraciones séricas normales son inferiores a 3 mg/l. En presencia de infección o inflamación graves, los niveles de proteína C reactiva pueden superar los 500 mg/l. La infección bacteriana es un potente estímulo de un considerable aumento de los niveles de proteína C reactiva, que tiene lugar en las 6-8 horas desde el inicio en las infecciones bacterianas y se duplica cada 8 horas de evolución del proceso infeccioso. Volviéndose a normalizar al cabo de una semana posterior a la estimulación y alcanza su máximo tras 36 horas^{1,4}. La administración de tratamiento antibiótico provoca una rápida disminución de los niveles de proteína C reactiva¹. Su determinación puede ser útil como control de infecciones respiratorias de vía aérea superior, que en la gran mayoría de las ocasiones son de causa vírica y en las que es habitual hallar valores moderadamente elevados de proteína C reactiva, que se normalizan a los 4 días. En estos casos, la observación de una elevación no esperada orientará hacia la infección bacteriana. En pacientes con sinusitis aguda, el punto de corte superior a 10 mg/l predice etiología bacteriana con una sensibilidad de 82% y especificidad de 57%⁴.

FebriDx® utiliza dos tiras reactivas de flujo lateral contenidas en la misma carcasa de plástico y anticuerpos monoclonales anti-MxA y anti-proteína C reactiva. Una tira reactiva contiene una línea de control y dos líneas de resultados correspondientes a los marcadores MxA ≥ 40 ng/ml y proteína C reactiva baja, establecido un valor umbral de 20 mg/l. La segunda tira reactiva contiene una línea de control y una única línea de resultado que indica PCR alta, con un valor umbral de 65 mg/l.

Entre los materiales suministrados para la prueba rápida tenemos: tarjetas de prueba, lancetas y pipetas, tubos de solución amortiguadora y tarjeta de referencia rápida¹.

Fases del procedimiento

a) Recogida y transferencia de la muestra de sangre¹:

Se deben recoger 2 muestras de 5 µl de sangre capilar, que tras la punción cutánea de la yema del dedo se transfieren utilizando la pipeta a las zonas correspondientes de llenado.

b) Ejecución de la prueba¹:

Se debe verter todo el contenido de la solución amortiguadora en la ventana habilitada para ello. Se deja la tarjeta de la prueba sobre una superficie plana durante 15 minutos.

Lectura e interpretación de resultados

El resultado de la prueba podrá leerse adecuadamente una vez que la mayor parte del fondo de cada ventana de resultado se haya despejado (aparte de pequeños trazos de sangre periférica a lo largo de los lados de cada ventana de resultado) y que hayan transcurrido al menos 15 minutos. Si la mayor parte del fondo no se ha despejado lo suficiente para permitir la interpretación de los resultados después de 30 minutos de tiempo de revelado, la prueba no podrá leerse adecuadamente y deberá desecharse. Los resultados de la prueba FebriDx® permanecen estables durante un máximo de tres horas. No interpretar los resultados de la prueba después de este periodo de tiempo. Para que la prueba sea válida, deberá aparecer una línea de control azul en cada ventana de resultado¹.

a) Resultado positivo

- Infección vírica: puede observarse de diferentes formas:
 - aparición de una línea roja correspondiente a la detección de MxA
 - aparición de línea roja y línea negra (correspondiente a la detección de proteína C reactiva) en la misma ventana de resultado
- Infección bacteriana: debe aparecer sólo la línea negra en una (infección leve) o dos de las ventanas de resultado (infección severa).
- Coinfección: aparición de línea roja y negra en la misma ventana de resultado y aparición de línea negra en la segunda ventana de resultado.

b) Resultado negativo

El resultado negativo se muestra si solamente es visible la línea de control azul en ambas ventanas de resultados. Un resultado negativo

indica la ausencia de un alto nivel de antígenos de MxA y proteína C reactiva y por tanto no hay infección de las vías respiratorias altas detectable por el test.

c) Resultado no válido

Para que la prueba sea válida, deberá aparecer una línea de control azul en cada ventana de resultado.

Tabla 1. Interpretación de los resultados del inmunoensayo				
Línea de control	MxA baja	PCR baja	PCR alta	Resultado test
+	+			Infección viral
+	+	+		Infección viral
+	+	+	+	Infección viral (1)
+		+		Infección bacteriana (2)
+		+	+	Infección bacteriana (3)
+				Negativo
				Inválido

MxA: proteína A de resistencia a mixovirus; PCR: proteína C reactiva
 + indica una línea de prueba positiva
 (1) Coinfección
 (2) Infección leve
 (3) Infección severa

Limitaciones de la prueba

1. Para hacer un uso óptimo de la prueba FebriDx®, ésta debe utilizarse en los tres días posteriores a la fiebre de comienzo agudo y en los siete días posteriores del inicio de síntomas respiratorios.
2. La prueba FebriDx® debe realizarse utilizando sangre capilar (obtenida mediante punción dactilar) reciente.
3. Para que la prueba se ejecute correctamente, deben aplicarse 5 µl de sangre a cada tira reactiva. Para asegurar la aplicación del volumen adecuado (5 µl) a cada tira reactiva, la muestra de sangre debe alcanzar la línea de llenado negra de la pipeta. Si la prueba se realiza con una cantidad insuficiente de muestra de sangre, es posible que se obtenga un resultado erróneo.
4. Las condiciones siguientes pueden llevar a obtener resultados erróneos: estado inmunosuprimido actual o uso actual de inmunosupresores, uso actual de antibióticos y antivirales orales, uso actual de tratamiento con interferón (p. ej., para esclerosis múltiple, VIH, hepatitis B o hepatitis C), inmunización con virus vivos en los últimos 30 días, traumatismo

importante, intervención de cirugía mayor y quemaduras graves en los 30 días anteriores, y fiebre crónica de más de 7 días de duración.

5. Se sabe que bacterias, tales como especies de *Streptococcus*, especies de *Staphylococcus*, especies de *Haemophilus* y especies de enterobacterias, así como virus, tales como rinovirus, coronavirus, virus del herpes simple, virus de Epstein-Barr (VEB) y citomegalovirus, colonizan las vías respiratorias, pero se desconoce su repercusión. No se detectará la colonización de patógenos víricos o bacterianos, ni la propagación vírica periódica sin una respuesta sistémica invasiva.

Población diana

Sospecha de infección aguda de la vías respiratorias altas de adquisición comunitaria vírica o bacteriana en pacientes de más de 2 años de edad que acuden a solicitar atención médica en los 3 días posteriores a la presentación de una fiebre (exhibida o informada) y dentro de los 7 días siguientes a la aparición de nuevos síntomas respiratorios¹.

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

La infección respiratoria aguda se define como el proceso infeccioso de cualquier parte de las vías respiratorias, con una evolución menor de 15 días; causada por virus o bacterias que entran por la nariz o la boca y puede afectar la nariz, oídos, faringe, epiglotis, laringe, tráquea, bronquios, bronquiolos o pulmones. Según la localización, encontramos las infecciones de vías respiratorias altas, que son las que afectan al tracto respiratorio superior (nasofaringe, orofaringe, laringe, tráquea, oído y senos paranasales) causadas tanto por virus como por bacterias, y que se manifiestan con síntomas tales como tos, rinorrea, obstrucción nasal, odinofagia, disfonía o dificultad respiratoria, acompañados o no de fiebre⁵.

Se incluyen las siguientes patologías: rinitis, sinusitis, otitis media aguda, laringitis, epiglotitis y faringoamigdalitis, siendo la mayoría de estos cuadros de origen viral (aproximadamente el 90%). Es por ello que los pacientes se recuperan sin necesidad de administrar un tratamiento específico, siendo el proceso autolimitados y de poca gravedad. Sólo en una pequeña proporción de los casos la infección es grave y requiere tratamiento antibiótico inmediato⁶.

Tabla 2. Etiología más frecuente de las infecciones del tracto respiratorio superior

	Faringitis	Síndromes laríngeos	Otitis media aguda	Sinusitis
Virus	Rinovirus Coronavirus Adenovirus	Rinovirus Coronavirus Adenovirus	Rinovirus Enterovirus Adenovirus Influenza y parainfluenza	Rinovirus Adenovirus Influenza y parainfluenza
Bacterias	Estreptococos A,C,G	Haemophilus influenzae Estreptococos A	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Anaerobios
Hongos		Blastomicosis Histoplasmosis		Aspergillus spp. Fusarium spp Hongos dermatofitos Zygomycetos

Fuente: Díez O, Batista N, Bordes A, Lecuona M, Lara M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto respiratorio superior. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:387-93.

La mayoría de las infecciones de las vías respiratorias altas provocadas por estos microorganismos cursan con fiebre. La fiebre es el aumento temporal en la temperatura corporal por un incremento del umbral hipotalámico que regula el calor. Por consenso se acepta que hay fiebre cuando la temperatura corporal es superior a 38°C medida en el recto, 37,8°C en boca o 37,4°C en la axila⁷.

Tras la toma e inmediata lectura del termómetro, se debe clasificar la fiebre de acuerdo con los rangos que muestra la tabla siguiente⁷.

Tabla 3. Definición de la fiebre por medio de la temperatura corporal

	Temperatura rectal	Temperatura axilar
Baja temperatura (hipotermia)	Menor de 35,5	Menor de 35
Temperatura normal	35,5 - 37,9	35 -37,4
Fiebre baja	38 - 38,9	37,5 - 38,4
Fiebre alta	39 o más	38,5 o más

La prueba FebriDx[®] facilitaría la identificación clínica de pacientes con una infección vírica invasiva subyacente por gripe A/B, adenovirus, virus respiratorio sincitial (VRS), metaneumovirus, virus paragripal o VEB, y de pacientes con una respuesta inmunitaria clínicamente significativa indicativa de una infección bacteriana subyacente.

Área de especialización/abordaje

Atención primaria de salud, pediatría, enfermedades infecciosas, enfermedades del aparato respiratorio.

Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Se ha localizado una alerta del NIHR *Horizon Scanning Research & Intelligence Centre* (University of Birmingham)⁸, a través de EuroScan, así como un informe técnico publicado por NICE⁹ en julio de 2017. Este trabajo recoge los resultados del estudio Sambursky *et al.*¹⁰ recuperado en la presente revisión, así como de 2 resúmenes a congresos.

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

La técnica de diagnóstico rápido FebriDx[®] se encuentra en una fase cercana a la implantación. Comercialmente disponible en Europa, Canadá, Malasia y Arabia Saudí¹.

Tipo y uso de la tecnología

Es una prueba diagnóstica.

Lugar y ámbito de aplicación de la tecnología

La prueba está indicada para uso profesional en contextos ambulatorios (atención primaria, consultas externas, urgencias).

Relación con tecnologías previas

Uso como alternativa a las pruebas de detección rápida de proteína C reactiva y como complementaria a otras pruebas diagnósticas utilizadas en atención primaria. No obstante, en la mayoría de las ocasiones el diagnóstico se realiza con la sospecha clínica.

Los resultados negativos no excluyen la presencia de una infección respiratoria (p.ej., por rinovirus o coronavirus) y no deberán utilizarse como base única del diagnóstico, del tratamiento o de otras decisiones relacionadas con la atención clínica y al paciente.

Tecnología alternativa en uso actual

Existen diversos métodos para realizar el diagnóstico diferencial de las infecciones de etiología vírica o bacteriana en la infección respiratoria de vías altas. Dentro de las pruebas de laboratorio, se incluirían los métodos directos (visualización directa, aislamiento por cultivo, detección de antígenos y ácidos nucleicos) y métodos indirectos o pruebas serológicas para detectar la respuesta de anticuerpos del individuo a la infección^{11,12}.

El cultivo y la identificación de los patógenos específicos a partir de las muestras recogidas de los pacientes en los que se sospecha una infección es la mejor herramienta diagnóstica disponible, aunque no la más rápida¹².

Pruebas de laboratorio

MÉTODOS DIRECTOS

Son aquellos que detectan: al microorganismo por microscopía, al microorganismo por cultivo y a los antígenos y los ácidos nucleicos del microorganismo por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Para la detección de antígenos se usan técnicas inmunológicas como la inmunofluorescencia (IF), el enzimoimmunoanálisis (EIA) y los test de aglutinación¹².

• **Diagnóstico microscópico**

Para este diagnóstico se puede usar el microscopio óptico o la microscopía por fluorescencia. En el primer caso, el examen microscópico o visualización directa puede realizarse en fresco o después de realizar una tinción^{11,12}. El examen en fresco permite la detección de bacterias y la determinación de la presencia de movilidad de las mismas y sus características, lo que orienta, en ocasiones, a la identificación de cepas o al diagnóstico etiológico¹².

• **Aislamiento y cultivo**

El cultivo es la prueba de referencia en el diagnóstico de las infecciones. Permite además, identificar el microorganismo aislado, realizar estudios de sensibilidad a los antibióticos y antivirales y tipificar el microorganismo con fines epidemiológicos. El inconveniente que presenta es que tarda varias horas en obtener los resultados, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento y la resolución de la enfermedad¹⁰. Además, en ocasiones, determinar cuál o cuáles de los microorganismos aislados en una muestra clínica están involucrados en la enfermedad es un problema para el microbiólogo¹².

MÉTODOS INDIRECTOS

Son aquellos que reconocen la respuesta inmune (humoral o celular) que desarrolla el huésped. Se basan en la detección de anticuerpos específicos mediante técnicas inmunológicas (EIA, IF, western blot, etc.)¹².

1. Inmunoquímicos

Estos ensayos se basan en la detección de anticuerpos (Ac) específicos que permiten señalar a determinado microorganismo presente en una infección. La otra posibilidad es la detección de antígenos (Ag) solubles en los materiales a estudiar. Son todas reacciones de tipo antígeno-anticuerpo (Ag-Ac)¹².

2. Métodos basados en ácidos nucleicos: PCR

Esta técnica consiste en una amplificación de secuencias específicas del ADN. Se basa en el uso de secuencias cortas de nucleótidos sintéticos

llamados *primers* o cebadores, que se hibridan específicamente con cada una de las cadenas de ADN previamente desnaturalizadas, llamadas moldes o templados. Los fragmentos de ADN obtenidos se pueden identificar por varias técnicas: visualización en geles de agarosa o poliacrilamida con tinción con bromuro de etidio y examen con luz ultravioleta o hibridación con una sonda marcada. La combinación de la PCR y las sondas de ácidos nucleicos marcadas promete ser el método más sensible para la detección e identificación de los virus¹³.

Pruebas de diagnóstico rápido

Técnicas de detección de antígeno de estreptococo grupo A

Estas técnicas se utilizan, en el adulto, cuando hay sospecha clínica de faringo-amigdalitis, sobre todo cuando se obtiene una puntuación de 3-4 puntos según los criterios de Centor (fiebre >38°, adenopatías cervicales anteriores, exudado o hipertrofia amigdalar, ausencia de tos)^{6,14} o Centor ponderado por la edad^A. En el niño, se recomienda realizar cuando el médico tenga una elevada sospecha de faringitis estreptocócica (puntuación 3-4 según los criterios Centor-McIssacén), ante un exantema escarlatinoide, uvulitis o dudas fundadas sobre su etiología. Presentan la ventaja de que el resultado puede estar disponible en el mismo momento de la consulta. Se basan en la detección del carbohidrato del estreptococo beta hemolítico del grupo A, después de extraerlo por métodos químicos o enzimáticos, directamente del exudado faríngeo obtenido con la torunda. En la actualidad, se utilizan cuatro métodos de detección: aglutinación de partículas de látex recubiertas del carbohidrato del grupo A, enzimoimmunoanálisis de absorción (ELISA), ELISA modificado, e inmunoensayo óptico^{15,16}.

Técnicas de determinación de la proteína C reactiva

Existen distintos tipos de proteína C reactiva, unos son cuantitativos y otros semicualitativos. Sin embargo, los más usados son los primeros, dando como resultado una concentración numérica, habitualmente en mg/l¹⁶.

Se recomienda su uso en atención primaria como técnica complementaria en la diferenciación etiológica de la neumonía pediátrica. En el adulto, las directrices apuntan a su utilización ante síntomas de infecciones del tracto respiratorio inferior sin diagnóstico de neumonía y con incertidumbre sobre la prescripción de antibióticos¹⁶.

Se han identificado los siguientes dispositivos con marca CE con función similar a FebrIDx®:

-
- A 3-14 años: 1 punto
15-44 años: 0 puntos
>44 años: 1 punto

- AQT90Flex (Radiometer Medical ApS)
- iCroma CRP y AFIAS CRP (Boditech Med)
- NycoCard CRP y Afinion CRP (Alere)
- QuikRead go CRP y CRP+Hb (Orion Diagnostica)
- Eurolyser CRP (Eurolyser Diagnostica)

Prueba de detección rápida de antígeno de influenzavirus

Son test inmunocromatográficos para el diagnóstico de gripe. La sensibilidad media es de 62,3% con una especificidad de 98,2% y unos cocientes de probabilidad positivo y negativo de 34,5 y 0,38, respectivamente. No obstante, la sensibilidad en población adulta podría disminuir hasta 53,9%, dependiendo fundamentalmente de la calidad de la muestra obtenida¹⁶. Es por ello que no se recomienda su uso en adultos salvo que el profesional considere necesario tratar al paciente con antivirales. En niños, se recomienda la determinación en pacientes de riesgo con sospecha de infección gripal, principalmente en aquellos con factores de riesgo y en niños con cuadros febriles sin focalidad aparente durante la época epidémica de gripe¹⁶.

Técnicas de imagen

La radiografía de los senos maxilares con un nivel hidroaéreo prominente o un seno ocupado se asocia con una probabilidad de etiología bacteriana del 60%. Algunos centros de atención primaria utilizan la ecografía para detectar el nivel hidroaéreo en los senos maxilares⁶.

Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

El aspecto innovador de esta tecnología radicaría en su potencial capacidad para identificar infecciones virales. Esta sería una variación de los test a la cabecera del paciente basados solo en la detección de la proteína C reactiva.

También se destacaría su facilidad de uso, que puede ser utilizado por el personal sanitario con un entrenamiento mínimo⁹.

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Cuenta con el marcado CE desde octubre 2014 y la aprobación para su venta en Canadá desde junio 2016. No cuenta con aprobación en Estados Unidos de *Food and Drug Administration* (FDA). Se desconoce el grado de difusión de esta tecnología en el sistema sanitario español.

Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica

Incidencia/prevalencia

La prevalencia de infecciones respiratorias agudas varía durante el año y de región a región, con brotes que se producen normalmente durante el otoño y el invierno. La fiebre es uno de los motivos de consulta más frecuentes en atención primaria pediátrica y el principal motivo de consulta a servicios de urgencia hospitalarios pediátricos¹⁶. Las infecciones respiratorias agudas constituyen la principal causa de morbi-mortalidad en menores de 5 años a nivel mundial, y dentro de este conjunto de patologías aquellas que conforman infección respiratoria aguda de vías altas son las de mayor prevalencia, siendo el principal motivo de consulta ambulatoria en pediatría en un 30% al 50% y entre 20% y 40% de motivos de hospitalización. Un niño entre el primero y quinto año de vida desarrolla entre tres a siete episodios de infección respiratoria aguda en promedio cada año, siendo éstas consideradas como responsables de una mortalidad importante en este grupo etario⁵.

En España, según estudio DIRA de infecciones extrahospitalarias en los años 1998-99 en atención primaria de 17 comunidades autónomas, el número total de consultas atendidas fue de 72.929, en las que 14.426 pacientes presentaban procesos infecciosos (43,9%). De ellos, el 63,4% tenían una infección respiratoria. Se consideraron infecciones del tracto respiratorio superior el 71,6% de los casos. El catarro común fue el diagnóstico más frecuente de todas estas infecciones (28,8%), seguido de la faringoamigdalitis (20,4%), bronquitis (18,6%) y gripe (15,1%). Tuvo carácter agudo el 91,5% de los pacientes. La edad media fue de 44,6 años y en el 34,1% existía enfermedad de base. La etiología vírica es la causa del 70-80% de estas infecciones¹⁷.

Carga de enfermedad

El diagnóstico de la infección respiratoria aguda de vías altas es predominantemente clínico siendo el rango de edades de mayor afección los niños y pacientes adultos mayores.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2012, 6,6 millones de niños murieron antes de cumplir los 5 años de edad en todo el mundo, el 99% de estas muertes ocurren en países con ingresos económicos bajos y medios. Entre las principales causas de muerte se encuentran complicaciones de infección respiratoria como la neumonía, considerada la segunda en frecuencia con un 13% dentro de las causas de mortalidad. En relación a datos obtenidos por la Organización Panamericana de la Salud (PAHO) en su informe del año 2013, la primera causa de mortalidad en niños hasta los 5 años está dado por neumonía e influenza en un 10,91% de los casos.

Por otro lado, estas infecciones representan una fuente importante de consumo de recursos sanitarios, debido en su mayor parte a la prescripción de antibióticos. Aproximadamente el 80% de todos los antibióticos consumidos en EE.UU. se prescriben en atención primaria, siendo más del 80% de ellos indicados por infecciones del tracto respiratorio¹⁰. Según el último informe del Organismo de Vigilancia Europeo de Consumo de Antibióticos, datos difundidos por los *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), España tiene cifras de consumo global (21,6 DDD/1000 habitantes/día) superiores a la media europea. Paralelamente, sigue siendo uno de los países con mayores tasas de resistencia frente a los principales patógenos respiratorios¹⁸. Datos recientes sugieren que aproximadamente el 30% de los antibióticos usados por pacientes en el ámbito ambulatorio son inapropiados¹⁹. La utilización innecesaria e inadecuada de antibióticos es relevante porque no se asocia con una mejoría clínica, expone a los pacientes a un mayor riesgo de efectos adversos y aumenta la prevalencia de bacterias resistentes¹⁸. Este último aspecto representa uno de los retos más importantes en sanidad. El uso de antibióticos en la población es el principal responsable de las resistencias bacterianas, y se estima que más de 25.000 pacientes mueren cada año en la Unión Europea debido a infecciones causadas por bacterias multiresistentes²⁰. Por otro lado, las resistencias a antibióticos suponen un exceso de costes sanitarios directos y pérdida de productividad de al menos 1,5 billones € cada año²¹.

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimiento de infraestructura y formación

Esta tecnología no necesita infraestructura. Sí sería necesaria la reorganización de los tiempos de consulta. La formación del personal médico y de enfermería estaría limitado al conocimiento del uso e interpretación de la prueba, ya que FebriDx® necesitaría una mayor cantidad de sangre capilar y no ofrece resultados cuantitativos, comparado con otras pruebas a la cabecera del paciente.

Coste y precio unitario

El coste de FebriDx® es de 14\$ a 16\$ por unidad, dependiendo del volumen adquirido.

Riesgos y Seguridad

La prueba rápida para diagnóstico diferencial entre virus y bacterias de infecciones respiratorias no supone ningún riesgo para el paciente ya que sólo requiere una toma de muestra de sangre capilar procedentes preferiblemente del pulpejo dactilar.

Eficacia/efectividad

Resultado de la búsqueda

Entre un total de 402 referencias se localizaron 387 documentos sin duplicados procedentes del total de bases de datos empleadas (Anexos 1 y 2). Se realizó una primera selección sobre título y resumen, descartándose inicialmente 368 documentos por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir alguno de los criterios de exclusión. De los 19 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionó uno para su análisis. En la revisión secundaria manual se recuperaron 2 trabajos más (Anexo3).

Descripción y calidad de los artículos

Los trabajos seleccionados fueron 2 estudios de pruebas diagnósticas y un tercer trabajo descriptivo realizado de forma retrospectiva que tuvo como objetivo conocer el impacto del resultado de la prueba en la prescripción antibiótica. Los estudios diagnósticos correspondieron a la fase III según Sackett y se realizaron en EE.UU. El objetivo fue valorar la validez de la prueba FebriDx® para el diagnóstico diferencial entre etiología vírica y bacteriana. La prueba de referencia fue una combinación de pruebas microbiológicas y de laboratorio. Cuando el diagnóstico microbiológico resultó negativo, se realizaron las pruebas de laboratorio. En el trabajo de Self *et al.*¹⁹, 2 médicos cegados al resultado de FebriDx® llegaron al diagnóstico por consenso.

La población fueron pacientes con un cuadro febril ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) agudo (de 48h-72h de duración) con síntomas clínicos de infección respiratoria de 7 días de duración (odinofagia más uno de los siguientes signos: ganglios cervicales, eritema, petequias, inflamación o exudado en amígdalas^{10,19}). En el trabajo de Sambursky *et al.*¹⁰, los participantes tuvieron más de 17 años, mientras que en el estudio de Self *et al.*¹⁹ se incluyeron pacientes mayores de 1 año. El tamaño de la muestra estudiada fue 206 (72,7% fueron mayores de 17 años) en el estudio de Self *et al.*¹⁹ y 54 en el de Sambursky *et al.*¹⁰, aunque sólo 16 tuvieron infección de vías altas (37 años de edad media).

En ambos estudios se constituyó un grupo control con pacientes asintomáticos (24 y 163 pacientes).

Tabla 4. Descripción de los artículos seleccionados		Self, 2017⁹
n	Sambursky, 2015¹⁰	205
Población infantil	16	27,3% (>1 año)
Edad media en años	No (≥17 años)	37
Criterios de exclusión	29	Immunodepresión Tratamiento inmunosupresor en los últimos 30 días Quimioterapia en los últimos 30 días Interferón en los últimos 30 días Antibióticos o antivirales en los últimos 30 días Vacunas virus vivos en los últimos 30 días Traumatismo o quemaduras en los últimos 30 días Cirugía mayor en los últimos 30 días
Muestra	Orofaringea	Nasofaringea
Panel PCR	Luminex xTAG, Austin, TX: influenza A/B, Parainfluenza 1-4, Metapneumovirus, Adenovirus, VRS, Entero-rhinovirus	-Film Array® Respiratory Panel (BioMerieux, Inc): influenza A/B, Parainfluenza 1-4, Metapneumovirus, Adenovirus, VRS, Bordetella, Clamidia, Mycoplasma -PCR-RT; VEB
Cultivo positivo	>1x10 ⁵ UFC	Estreptococo grupo A o B + procalcitonina ≥ 0,1 ng/ml Otras bacterias + procalcitonina ≥ 0,15 ng/ml
Detección Ag	ELISA: 0- 4/6 semanas	ImmunoSimplicity® IS-EBV-VCA IgM Test Kit
Etiología vírica	Proteína C reactiva 20 -60 mg/L+ leucocitos <10.000 Proteína C reactiva 10-20 mg/L + cualquier leucocitos	Procalcitonina: 0,15-0,25 ng/ml +leucocitos <12.000 sin neutrófilos inmaduros
Etiología bacteriana	Proteína C reactiva ≥60 mg/L+ cualquier leucocitos Proteína C reactiva 20 -60 mg/L+ leucocitos ≥10.000	Procalcitonina: ≥0,25 ng/ml o 0,15-0,25 ng/ml +leucocitos ≥ 12.000 o neutrófilos inmaduros
Negativo	Proteína C reactiva <10 mg/L+ leucocitos <10.000	Procalcitonina < 0,15 ng/ml
Grupo control asintomático (n)	24	163
Ag: antígeno; ELISA: enzaimunoenálisis de absorción; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PCR-RT: reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real; UFC: unidades formadoras de colonias; VEB: virus de Epstein-Barr; VRS: virus respiratorio sincitial.		

Riesgo de sesgos

Los trabajos estuvieron correctamente realizados, aunque en uno de ellos la muestra fue pequeña y limitada a adultos, por lo que los resultados no serían generalizables a toda la población diana. El riesgo de sesgo fue, en general bajo, excepto en los aspectos relacionados con la prueba de referencia, ya que aunque se basó en un algoritmo que combinó pruebas microbiológicas y de laboratorio creado para maximizar su validez, podría existir clasificación errónea de los pacientes (riesgo de sesgo incierto) (Anexo 4 y Figura 1). Además, los autores declararon conflicto de interés.

Figura 1. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

	Riesgo de sesgo				Aplicabilidad		
	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba referencia	Flujo y tiempos	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba referencia
Sambursky 2015	-	+	?	+	-	+	?
Self 2017	+	+	?	+	+	+	?

-	Alto	?	Incierto	+	Bajo
------------------------------------	-------------	---------------------------------------	-----------------	--------------------------------------	-------------

Principales resultados

Validez diagnóstica

La validez diagnóstica fue calculada utilizando los datos aportados por el autor. La prueba detectó correctamente el 100% de los pacientes con infección de vías altas (resultado positivo para bacteria o virus) y el 100% de los negativos en el trabajo de Sambursky *et al.*¹⁰ Sin embargo, este resultado hay que interpretarlo con cautela debido al bajo número de pacientes estudiados (n=16). Self *et al.*¹⁹, sin embargo, mostraron una especificidad de 71,6% y una tasa de falsos negativos de 12,8% (10/78).

En cuanto a la diferenciación entre bacterias o virus, la prueba detectó correctamente el 80% de las infecciones bacterianas^{10,19} y entre el 75%¹⁰ y el

87%¹⁹ de las infecciones víricas. En menores de 18 años, la prueba detectó el 60% de las infecciones bacterianas y el 96% de las víricas¹⁹. Los estudios erraron en el diagnóstico diferencial entre etiología vírica y bacteriana en el 2,9% (2/68)¹⁰ y 22,2% (2/9)¹⁹ de los resultados positivos obtenidos por FebriDx®. El grado de concordancia entre prueba a estudio y prueba de referencia fue moderado.

Cuando se calcularon los parámetros de validez de la prueba definiendo como resultado positivo la infección bacteriana frente al resto (infección vírica más resultado negativo), la especificidad fue de 93% (IC95%: 90-97%), el valor predictivo positivo 63% (IC95%: 45-79%) y el negativo 97% (IC95%: 94-99%). Los cocientes de probabilidad positivos y negativos (calculados por los autores) fueron 12 (IC95%: 6,71-21,45) y 0,21 (IC95%: 0,10-0,47), respectivamente. Estos parámetros (bacteriano vs. no bacteriano) podrían ser de utilidad en la toma de decisión sobre la indicación o no de antibióticos ante la infección respiratoria de vías altas.

No se han recuperado resultados sobre la reproducibilidad de la prueba.

Tabla 5. Principales resultados sobre validez diagnóstica				
	Sambursky, 2015¹⁰		Self, 2017¹⁹	
n	16		205	
Índice Kappa	Datos no disponibles		3 categorías*: 0,60 (IC95%: 0,5-0,69)	
Especificidad % (IC95%)	100 (56,1-98,7)		71,6% (62,9-79,1)	
	bacteriana	vírica	bacteriana	vírica
Sensibilidad % (IC95%)	80 (29,9-98,9)	75 (21,9-98,7)	80 (59-93)	87 (75-95)
Cociente de probabilidad positivo†	-	-	2,82 (2,01-3,96)	3,06 (2,28-4,12)
Cociente de probabilidad negativo†	0,2 (0,03-1,15)	0,25 (0,05-1,36)	0,28 (0,13-0,62)	0,18 (0,09-0,37)
*Análisis considerando las categorías vírica, bacteriana y negativo				
†Calculado por los autores				

Utilidad clínica

Davidson²⁰ estudió retrospectivamente a 21 pacientes a los que se les realizó la prueba FebriDx® en una consulta de atención primaria en el Reino Unido. Las series de casos representan el grado más bajo de evidencia. Al no contar con grupo control, la utilidad clínica real no pudo ser determinada de manera definitiva. Además, se desconoce si el resultado de la prueba realmente cambió la actitud terapéutica del clínico, ya que el tratamiento se indicó una vez obtenidos los resultados del FebriDx®.

Los pacientes tuvieron una edad entre 3 y 84 años, con diagnóstico clínico de infección de vías respiratorias altas (71,4% de los pacientes) y

bajas (28,6%). El resultado de la prueba modificó la sospecha diagnóstica en el 48% de los pacientes (10/21), lo que podría haber reducido la prescripción antibiótica en un 80% (en 8 de 10 pacientes con sospecha clínica de infección bacteriana el test resultó negativo o positivo a infección vírica, por lo que el clínico no prescribió antibióticos). Todos los pacientes tuvieron una recuperación clínica completa al mes de seguimiento.

Evaluación económica

No se han recuperado estudios de evaluación económica.

Impactos

Impacto en salud

- Esta tecnología podría ser de utilidad en todo tipo de pacientes, especialmente inmunocomprometidos, adultos con enfermedades respiratorias pre-existentes y aquellos con infecciones autolimitadas pero que demandan antibióticos⁹. Sin embargo, los estudios recuperados excluyeron a estos pacientes, por lo que la extrapolación de los resultados en este grupo no sería posible.
- Según los resultados obtenidos con FebriDx®, el 37% de los pacientes con resultado positivo para infección bacteriana, que representa aproximadamente un 4% del total de pacientes con infección respiratoria aguda (en base a la prevalencia de la enfermedad) recibirían tratamiento antibiótico innecesario. Según estos datos, el uso de FebriDx® en este estudio reduciría la prescripción inapropiada de antibióticos aproximadamente en un 80%^{19,20}.
- Sin embargo, tendría limitaciones en algunos aspectos como en la diferenciación de infección y colonización, en la identificación de co-infecciones (que estaría presente en el 2% de los pacientes²²) lo que podría dificultar la determinación de una adecuada actitud terapéutica.

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

No se han identificado aspectos relacionados con el impacto ético, social, legal, político o cultural en esta tecnología.

Impacto económico de la tecnología

FebriDx® podría suponer un coste extra comparado con la práctica clínica habitual, además de la necesidad de más tiempo de consulta. Estos inconvenientes podrían reducirse si se consiguiese una disminución en la prescripción incorrecta de antibióticos, y de este modo reducir los efectos secundarios debidos a su administración (disminución de las infecciones por microorganismos multirresistentes, disminución de la toxicidad asociada a los tratamientos y como consecuencia, disminución de los costes asociados a

esta circunstancia). No obstante, serían necesarios estudios que mostraran la efectividad previos a los estudios de evaluación económica.

Impacto en la organización

Potenciales ventajas:

- Su uso rutinario podría considerarse como una herramienta de educación para la salud sobre el impacto de la administración de antibióticos para el paciente y para los profesionales sanitarios. De este modo, reforzaría la decisión del profesional de no prescribir antibióticos frente al usuario, disminuyendo así los conflictos que genera en ocasiones la no prescripción de antibióticos en un paciente que lo demanda explícitamente.
- El uso de FebriDx® podría aumentar los costes con respecto a la práctica clínica habitual. Sin embargo, la mejora en el diagnóstico probablemente reduciría la prescripción antibiótica, así como la asistencia a las consultas de atención primaria y a los servicios de Urgencias.
- La disminución de la prescripción antibiótica tendría un potencial efecto en el impacto sanitario que causan las resistencias a los antimicrobianos, que radica principalmente en la disminución de las opciones de tratamiento, obligación de emplear antimicrobianos de mayor espectro, aumento de la morbi-mortalidad de causa infecciosa, aumento de los costes de la atención sanitaria y la exigencia en el desarrollo de nuevos antimicrobianos.
- No serían necesarios cambios importantes en infraestructura o entrenamiento del personal sanitario.

Potenciales inconvenientes:

- Necesidad de reajustar los tiempos de asistencia a los pacientes en atención primaria debido a la espera de los resultados de la prueba. No obstante, durante este tiempo el paciente no necesita estar en la consulta del médico por lo que éste podría continuar con su labor. Además, podría considerarse la posibilidad de que enfermería asumiera esta tarea.
- Posibles falsos positivos a los que se les prescribirían antibióticos sin necesitarlos.

Recomendaciones e investigación en curso

Investigación en curso

En el registro de ensayos clínicos *clinicaltrials.gov* se han podido identificar 2 estudios en marcha:

- *Validation of promising biomarker assays to assess their diagnostic performance characteristics (NCT03047642)*: estudio que pretende evaluar una prueba para el diagnóstico de pacientes no hospitalizados que permita diferenciar entre etiología bacteriana y vírica. Estudio realizado en África y América Latina. Este estudio todavía no ha comenzado con la incorporación de participantes.
- *FebriDx evaluation for acute community acquired febrile upper respiratory infection (NCT02018198)*: estudio que tiene como objetivo evaluar la prueba FebriDx® para la identificación de la respuesta inmune secundaria a la infección respiratoria viral y bacteriana en paciente mayores a 1 año, comparado con la evaluación clínica junto a los resultados de laboratorio. La fecha estimada de finalización es en agosto de 2020.
- Se ha recuperado un tercer estudio en UK con el título “*A single-centre retrospective study of the use of the FebriDx® test in UK general practice was highlighted by the manufacturer.*” Este trabajo está actualmente en revisión previa a su publicación.

Guías y directrices

Las guías y recomendaciones de las sociedades médicas se dirigen fundamentalmente a la mejora en la prescripción de antibióticos en los pacientes con esta patología^{6,23}. La guía para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio en atención primaria⁶, propone el uso de las pruebas rápidas de proteína C reactiva como ayuda al diagnóstico en la sinusitis aguda, donde una proteína C reactiva baja (<10 mg/l) después de 7-10 días de síntomas indica una infección no bacteriana. En cambio, no recomienda su uso en la faringo-amigdalitis aguda, ya que la prueba antigénica estreptocócica (Strep A) es más sensible y específica para distinguir entre infecciones virales y bacterianas. Por otro lado, el informe publicado por

NICE refiere un uso limitado de las pruebas rápidas de proteína C reactiva en atención primaria en Inglaterra⁹.

Puntos clave

- FebriDx® es una prueba rápida y portátil que detecta de forma no invasiva y cualitativa los niveles en sangre capilar de los biomarcadores proteína A de resistencia a mixovirus (MxA) y proteína C reactiva. De este modo, se propone como un método rápido y preciso para el diagnóstico diferencial de etiología bacteriana y vírica de infecciones respiratorias febriles agudas de vías altas en el ámbito ambulatorio, pudiendo así reducir el uso innecesario de antibióticos, reducir la resistencia y disminuir los costes sanitarios.
- Los objetivos específicos de esta revisión se centraron en valorar la eficacia, efectividad y seguridad de la prueba rápida portátil (*point of care*) de detección de biomarcadores en sangre capilar para diagnóstico diferencial entre etiología vírica y bacteriana (FebriDx®) en pacientes con infección respiratoria aguda febril de vías altas.
- Se realizó una revisión sistemática de la literatura consultado en las bases de datos referenciales MedLine, Embase y Web of Science, así como en el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library, la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías y EuroScan. También se revisaron manualmente diversos sitios WEB relacionados con el tema.
- Se seleccionaron todos los estudios de pacientes con infección respiratoria aguda de vías altas febril, cuya intervención fuera la prueba rápida FebriDx® para diagnóstico diferencial entre etiología vírica y bacteriana, cuyo comparador fueran las pruebas de laboratorio, y cuyos resultados fueran seguridad, eficacia —en términos de validez diagnóstica y precisión— y/o efectividad —en términos de utilidad clínica.
- De las 388 referencias localizadas sin duplicados, dos estudios de pruebas diagnósticas, diseñados y financiados por la compañía distribuidora del producto, uno de ellos con tamaño muestral reducido e inclusión de población mayor de 17 años, y un descriptivo cumplieron los criterios de selección.
- La prueba detectó correctamente el 80% de las infecciones bacterianas y entre el 75% y el 87% de las infecciones víricas. En menores de 18 años, la prueba detectó el 60% de las infecciones bacterianas y el 96% de las víricas. Los estudios erraron en el diagnóstico diferencial entre etiología

vírica y bacteriana en el 2,9% (2/68) y 22,2% (2/9) de los resultados positivos obtenidos por FebriDx®.

- El grado de concordancia entre prueba a estudio y prueba de referencia fue moderado. El resultado de la prueba modificó la sospecha diagnóstica en el 48% de los pacientes, lo que podría suponer una reducción de la prescripción antibiótica de un 80%.

Bibliografía

1. RPS Diagnostics. FebriDx an RPS Diagnostic solution. Prospecto [Internet]. Sarasota: RPS Diagnostics; 2017 [acceso 14 de julio de 2017]. URL: https://www.rpsdetectors.com/wp-content/uploads/2016/04/SPEC-MKT-044.2_FebriDx-PI-CE-mark_ES.pdf
2. Fernández de Castro I. Inmunidad frente a virus [internet]. Madrid: Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas (EMEI); 2009 [acceso 14 de julio de 2017]. URL: <http://epidemiologiamolecular.com/inmunidad-frente-virus/>
3. Kawamura M, Kusano A, Furuya A, Hanai N, Tanigaki H, Tomita A, *et al.* New sandwich-type enzyme-linked immunosorbent assay for human MxA protein in a whole blood using monoclonal antibodies against GTP binding domain for recognition of viral infection. *J Clin Lab Med.* 2012;26:174-83.
4. Llor-Vila C, Cots-Yago JM. Proteína C reactiva en las infecciones respiratorias: ¿herramienta de diagnóstico o de cribado?. *JANO.* 2006;(1589):49-50.
5. Reyes A, Beltrán P, Astudillo J. Prevalencia de infecciones respiratorias agudas en pacientes menores de 5 años y su asociación con desnutrición. *Jadán, enero– diciembre 2014. Rev Med HJCA.* 2015;7:100-5.
6. Happy Audit. Unidad de Investigación de Atención Primaria de la Universidad del Sur de Dinamarca y Audit Project Odense. Guías para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio en atención primaria [Internet]. Odense (Dinamarca): Happy Audit; 2008 [acceso 29 de diciembre de 2017]. URL: www.samfyc.es/pdf/GdTenfinf/20093.pdf
7. Alpízar LB, Medina EE. La fiebre: conceptos básicos. *Rev Cub Pediatr.* 1998;70:79-83.
8. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre (NIHR). FebriDx® for use in the differentiation of acute viral and bacterial febrile respiratory infections [Internet]. Birmingham: NIHR; 2016 [acceso 15 de julio de 2017]. URL: <http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/febridx-for-use-in-the-differentiation-of-acute-viral-and-bacterial-febrile-respiratory-infections/>

9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). FebriDx for C-reactive protein and Myxovirus resistance protein A testing in primary care [Internet]. Londres: NICE; 2017 [acceso 11 de diciembre de 2017]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/mib114/resources/febridx-for-creactive-protein-and-myxovirus-resistance-protein-a-testing-in-primary-care-pdf-2285963274766021>
10. Sambursky R, Shapiro N. Evaluation of a combined MxA and CRP point-of-care immunoassay to identify viral and/or bacterial immune response in patients with acute febrile respiratory infection. *Eur Clin Respir J*. 2015; 2:28245.
11. López MJ, Cárdenas M, Urbano A. Manual de laboratorio de microbiología para el diagnóstico de infecciones respiratorias. Barcelona: OmniaScience; 2012.
12. Instituto de Higiene. Departamento de bacteriología y virología. Facultad de Medicina. Temas de bacteriología y virología médica [Internet]. Montevideo: Universidad de la República. Facultad de Medicina; 2006. Sandín D, Algorta G. Métodos de estudio de bacterias y virus: métodos diagnósticos [citado 14 de febrero de 2018]. URL: <http://www.higiene.edu.uy/bacvir/materiales/cefa/2008/MetodosdeEstudiodeBacteriasyVirus.pdf>
13. Raisman J, González AM. Hipertextos del área de microbiología [Internet]. Argentina: Universidad del Nordeste, Facultad de Agroindustrias:c1998-2013.Sandin MD.Métodos de estudio y diagnóstico viral. C1998-2007 [acceso 12 de enero de 2018]. URL: <http://www.biologia.edu.ar/viruslocal/diagnostico%20viral.htm#Biolog%C3%ADa%20Molecular>
14. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, *et al*. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(suppl1):1-28.
15. Rodrigo C, del Castillo F, García F, Moreno D, Ruíz J. Infección de las vías respiratorias superiores. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2008.
16. Llor C, Alkorta M, de la Flor J, Bernárdez S, Cañada JL, Bárcena M, *et al*. Recomendaciones de utilización de técnicas de diagnóstico rápido de infecciones respiratorias en atención primaria. *Aten Prim*. 2017;49:426-37.

17. Picazo JJ, Pérez-Cecilia E, Herreras A y Grupo DIRA en Atención Primaria. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias. Estudio DIRA. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:410-6.
18. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016 [acceso 1 de junio de 2017]. URL: <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-get-informed/antibiotics-resistance-consumption/Documents/antibiotics-EARS-Net-summary-2016.pdf>
19. Self WH, Rosen J, Sharp SC, Filbin MR, Hou PC, Parekh AD, *et al*. Diagnostic accuracy of FebriDx: a rapid test to detect immune responses to viral and bacterial upper respiratory infections. *J Clin Med*. 2017;6:94.
20. Davidson M. FebriDx point-of-care testing to guide antibiotic therapy for acute respiratory tract infection in UK primary care: a retrospective outcome analysis. *J Infect Dis Prev Med*. 2017;5:1000165.
21. ECDC/EMA Joint Working Group. The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2009 [acceso 12 de diciembre de 2017]. URL: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
22. Mäkelä MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimäki M, *et al*. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol*. 1998;36:539-42.
23. Fernández-Urrusuno R, Chávez-Caballero M, Olivencia-Pérez M, Marmesat F, de la Campa A, García-Esteba R. Infecciones respiratorias superiores en adulto. En: Guía de terapéutica antimicrobiana del área Aljarafe. 3ª ed. Sevilla: Distrito Sanitario Aljarafe y Hospital San Juan de Dios del Aljarafe; 2017.

Anexos

Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica

Pregunta de investigación	¿Son seguras, eficaces —en términos de validez diagnóstica y precisión— y efectivas —en términos de utilidad clínica— la prueba rápida portátil (FebrIDx®) de detección de biomarcadores en sangre capilar para diagnóstico diferencial entre etiología vírica y bacteriana en pacientes con infección respiratoria aguda de vías altas febril?
Objetivos específicos	Valorar la seguridad, eficacia —en términos de validez diagnóstica y precisión— y efectividad —en términos de utilidad clínica— la prueba rápida portátil (FebrIDx®) de detección de biomarcadores en sangre capilar para diagnóstico diferencial entre etiología vírica y bacteriana en pacientes con infección respiratoria aguda de vías altas febril
Tipo de estudio	Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA ^a
Búsqueda bibliográfica	Fecha de búsqueda: hasta diciembre de 2017 Bases de datos referenciales: MedLine, EMBASE, Web of Science y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library Otras fuentes: <i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i> , <i>International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan)</i> , Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS ^b , Organización Mundial de la Salud (OMS), los <i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i> , <i>The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados Bases de datos de estudios en marcha: ClinicalTrials.gov(http://clinicaltrials.gov/)
Criterio de inclusión	Población: pacientes con infección respiratoria de vías altas aguda febril Intervención: prueba rápida <i>point of care</i> de detección de biomarcadores en sangre capilar para diagnóstico diferencial entre etiología vírica y bacteriana (FebrIDx®) Comparación: pruebas de laboratorio Resultados: seguridad, eficacia —en términos de validez diagnóstica y precisión— y efectividad —en términos de utilidad clínica
Criterio de exclusión	Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas Resúmenes de congresos Estudios preclínicos realizados sobre animales, <i>ex vivo</i> o <i>in vitro</i>

Extracción de los datos	Tanto la selección de los artículos como la extracción de los datos se realizó por dos investigadores independientes. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de seguridad, eficacia —en términos de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad) y precisión— y efectividad —en términos de utilidad clínica
Síntesis de la evidencia	La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa
Evaluación del riesgo de la calidad	La evaluación de la calidad metodológica se realizó por dos investigadores independientes utilizando la herramienta QUADAS. Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane ^c

^a Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:507-11.

^b www.redets.msssi.gob.es

^c Higgins JPT, Green S (editors). Assessing risk of bias in included studies. En: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011 [acceso enero 2018]. URL: www.cochrane-handbook.org

Anexo 2. Estrategias de búsqueda

Medline [14-07-2017]

Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to July Week 1 2017>, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print <July 13, 2017>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <July 13, 2017>

- 1 exp Respiratory Tract Infections/
- 2 (respiratory adj3 infection*).ti,ab.
- 3 (urti or ari).ti,ab.
- 4 (respiratory s?nc?tial virus or RSV).ti,ab.
- 5 (severe acute respiratory syndrome or sars).ti,ab.
- 6 (acute otitis media or aom).ti,ab.
- 7 ((acute or viral or bacter*) adj2 rhinit*).ti,ab.
- 8 (acute adj2 sinusit*).ti,ab.
- 9 (pharyngit* or laryngit* or tonsillit* or sore throat* or nasopharyngit* or rhinopharyngit* or rhinosinusit* or nasosinusit* or common cold* or coryza or influenza* or flu or ili or croup).ti,ab.
- 10 (pertussi* or parapertussi*).ti,ab.
- 11 whooping cough.ti,ab.
- 12 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
- 13 exp Biomarkers/
- 14 (biomarker* or biological marker*).ti,ab.
- 15 13 or 14
- 16 point-of-care systems/ or point-of-care testing/
- 17 (('point of care' or 'point-of-care' or 'near patient' or poc or rapid or bedside) adj5 (test* or analys* or immunoassay* or technique* or kit*)).ti,ab.
- 18 (blood adj3 (test* or analys* or value? or measur* or fingerstick)).ti,ab.
- 19 16 or 17 or 18
- 20 15 and 19
- 21 (immune adj2 response?).ti,ab.
- 22 18 and 21
- 23 20 or 22
- 24 12 and 23 (267)

Embase (Embase.com) [20-07-2017]

- #1 'respiratory tract infection'/exp
- #2 (respiratory NEAR/3 infection*):ti,ab
- #3 urti:ti,ab OR ari:ti,ab
- #4 'respiratory s\$nc\$stia\$ virus':ti,ab OR rsv:ti,ab
- #5 'severe acute respiratory syndrome':ti,ab OR sars:ti,ab
- #6 'acute otitis media':ti,ab OR aom:ti,ab
- #7 acute:ti,ab OR viral:ti,ab OR bacter*:ti,ab AND rhinit*:ti,ab
- #8 (acute NEAR/2 sinusit*):ti,ab
- #9 pharyngit*:ti,ab OR laryngit*:ti,ab OR tonsillit*:ti,ab OR (sore:ti,ab AND throat*:ti,ab) OR nasopharyngit*:ti,ab OR rhinopharyngit*:ti,ab OR rhinosinusit*:ti,ab OR nasosinusit*:ti,ab OR (common:ti,ab AND cold*:ti,ab) OR coryza:ti,ab OR influenza*:ti,ab OR flu:ti,ab OR ili:ti,ab OR croup:ti,ab
- #10 pertussi*:ti,ab OR parapertussi*:ti,ab
- #11 'whooping cough':ti,ab
- #12 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
- #13 'biological marker'/exp
- #14 biomarker*:ti,ab OR (biological:ti,ab AND marker*:ti,ab)
- #15 #13 OR #14
- #16 'point of care system'/exp OR 'point of care testing'/exp
- #17 (('point of care' OR 'point-of-care' OR 'near patient' OR poc OR rapid OR bedside) NEAR/5 (test* OR analys* OR immunoassay* OR technique* OR kit*)):ti,ab
- #18 (blood NEAR/3 (test* OR analys* OR value\$ OR measur* OR fingerstick)):ti,ab
- #19 #16 OR #17 OR #18
- #20 #15 AND #19
- #21 (immune NEAR/2 response\$):ti,ab
- #22 #18 AND #21
- #23 #20 OR #22
- #24 #12 AND #23
- #25 #24 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim (116)

WOS [20-07-2017]

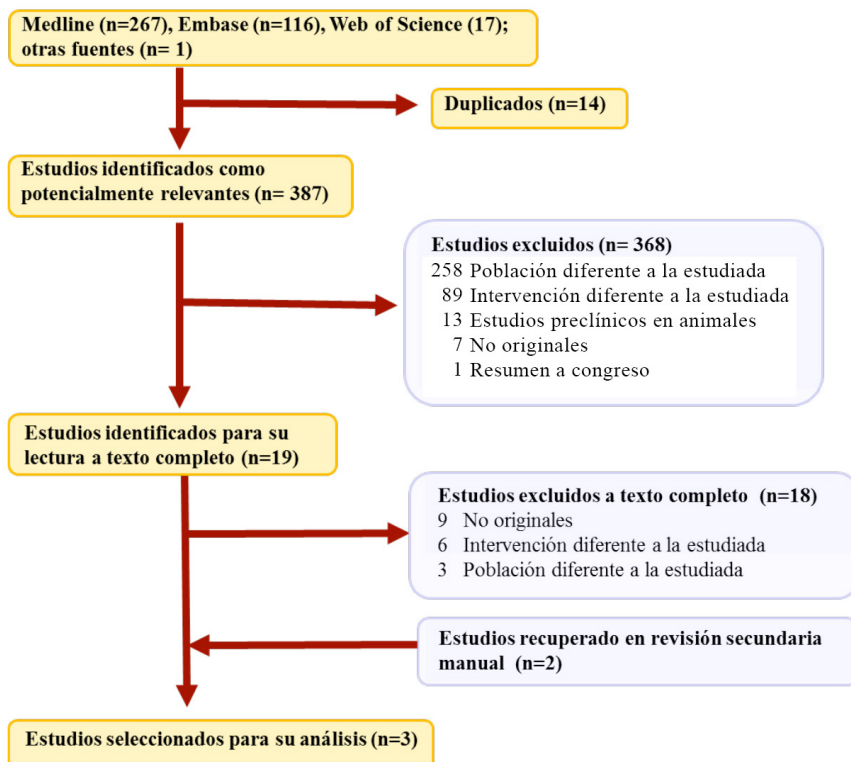
- #1 TS=(respiratory AND infection) OR TI=(respiratory AND infection)
- #2 TI=(biomarker*) or TS=(biomarker*)
- #3 TS=(point of care or point-of-care) or TI=(point of care or point-of-care)
- #4 TI=(rapid test* or fingerstick* or kit*) or TS=(rapid test* or fingerstick* or kit*)
- #5 #4 OR #3
- #6 #5 AND #2
- #7 #6 AND #1 (17)

Refinado por: [excluyendo] **Bases de datos:** (MEDLINE)

Período de tiempo=Todos los años

Idioma de búsqueda=Auto

Anexo 3. Diagrama de flujo



Anexo 4. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios

		Sambursky, 2015	Self, 2017
Selección de pacientes	Riesgo de sesgo	<ul style="list-style-type: none"> Se incluyó una muestra prospectiva de pacientes con sospecha de enfermedad infecciosa respiratoria aguda febril Se registraron los pacientes excluidos y se explicaron las causas La muestra pequeña y la mayor parte de los pacientes tuvieron infección de vías respiratorias bajas Riesgo de sesgo fue alto 	<ul style="list-style-type: none"> Se incluyó una muestra prospectiva de pacientes con sospecha de enfermedad infecciosa respiratoria aguda febril Se registraron los pacientes excluidos y se explicaron las causas Riesgo de sesgo bajo
	Aplicabilidad	<ul style="list-style-type: none"> La muestra pequeña podría afectar la aplicabilidad de los resultados obtenidos 	<ul style="list-style-type: none"> Riesgo de sesgo bajo
Prueba índice	Riesgo de sesgo	<ul style="list-style-type: none"> La prueba se describió correctamente, así como su interpretación. Al realizarse en primer lugar, la lectura de los resultados fue cegada a los resultados de la prueba de referencia. Por ello fue improbable el sesgo en este aspecto Se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice de acuerdo con las instrucciones del fabricante Riesgo de sesgo bajo 	<ul style="list-style-type: none"> La prueba se describió correctamente, así como su interpretación. Al realizarse en primer lugar, la lectura de los resultados fue cegada a los resultados de la prueba de referencia. Por ello fue improbable el sesgo en este aspecto Se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice de acuerdo con las instrucciones del fabricante Riesgo de sesgo bajo
	Aplicabilidad	<p>La prueba índice y su interpretación coinciden con la pregunta de investigación de la presente revisión, no encontrando <i>a priori</i> posibles errores en la validez externa. No obstante, guías de práctica clínica establecen el umbral de para la proteína C reactiva en 100 mg/litro en lugar de 65 mg/litro fijado en la prueba FebriDX^{®3}</p>	<p>La prueba índice y su interpretación coinciden con la pregunta de investigación de la presente revisión, no encontrando <i>a priori</i> posibles errores en la validez externa. No obstante, guías de práctica clínica establecen el umbral de para la proteína C reactiva en 100 mg/litro en lugar de 65 mg/litro fijado en la prueba FebriDX^{®3}</p>

		Self, 2017
Prueba de referencia	<p>Riesgo de sesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> La prueba de referencia se basó en un algoritmo que combinó pruebas microbiológicas y de laboratorio creado para maximizar su validez, aunque podría existir clasificación errónea de los pacientes a orofaringe y nasofaringe, sin incluir hemocultivo ni esputo La prueba de referencia se describió correctamente, lo que permitiría su reproducibilidad Aunque los autores aseguraron que el estudio estuvo cegado, no se especificó si la prueba de referencia se interpretó sin conocimiento de los resultados de la prueba índice. No obstante, la probabilidad de sesgo en este sentido sería bajo, ya que los parámetros establecidos para confirmar el diagnóstico no estuvieron sujetos a la subjetividad del investigador El algoritmo usado no consideró como patógenos a virus como rinovirus o coronavirus, ya que suelen estar relacionados con colonización o estados de portador asintomático Riesgo de sesgo incierto 	<ul style="list-style-type: none"> La prueba de referencia se basó en un algoritmo que combinó pruebas microbiológicas y de laboratorio creado para maximizar su validez, aunque podría existir clasificación errónea de los pacientes Las muestras estudiadas estuvieron limitadas a orofaringe y nasofaringe, sin incluir hemocultivo ni esputo La prueba de referencia se describió correctamente, lo que permitiría su reproducibilidad Interpretación cegada El algoritmo usado no consideró como patógenos a virus como rinovirus o coronavirus, ya que suelen estar relacionados con colonización o estados de portador asintomático Riesgo de sesgo incierto
	Aplicabilidad	<p>El algoritmo diagnóstico ha sido creado para maximizar el diagnóstico, aunque no se trata de una prueba establecida en la práctica clínica habitual. El autor indica que ante la confirmación microbiológica viral y bacteriana juntas, la etiología considerada fue bacteriana</p>
Flujo de pacientes y tiempos entre pruebas	Riesgo de sesgo	<ul style="list-style-type: none"> Todos los individuos se sometieron a la misma prueba de referencia, siendo esta la correcta, de manera que se evitó el sesgo de verificación diferencial. Ambas pruebas se realizaron al mismo tiempo No se produjeron pérdidas Riesgo de sesgo bajo

