



**PERÚ**

**Ministerio  
de Salud**

**Instituto Nacional de Enfermedades  
Neoplásicas**



*“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”  
“AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA  
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO”*

## **INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS**

# **EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA**

**REVISIÓN RÁPIDA N° 014-2024**

## **“DETECCIÓN DE ANTÍGENO DE CRIPTOCOCO POR ENSAYO DE FLUJO LATERAL”**

**JEFATURA INSTITUCIONAL**

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

**Lima, julio del 2024**



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional de Enfermedades  
Neoplásicas



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"  
"AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA  
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2024</b>	Versión: <b>V.01</b>

**Mg. Francisco Berrospi Espinoza**

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**M.C. Gustavo Sarria Bardales**

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

**M.C. Alexis Holguin Ruiz**

Jefe de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**Elaborado por:**

Virgilio Efraín Failoc Rojas, MC

**Fuente de financiación:**

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

**Conflicto de intereses:**

Los participantes en la elaboración de este documento declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante, de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

**Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de Tecnología Sanitaria – Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral. Lima: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; julio 2024.

**Correspondencia:**

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>  
[ufets@inen.sld.pe](mailto:ufets@inen.sld.pe)



Av. Angamos Este 2520 -  
Surquillo Telf.: 201-6500  
[www.inen.sld.pe](http://www.inen.sld.pe)  
Lima – Perú



*"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"  
"AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA  
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"*

<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>	<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

## ÍNDICE

<b>I. ANTECEDENTES</b> .....	4
<b>II. INTRODUCCIÓN</b> .....	4
<b>III. ACERCA DE LA TECNOLOGÍA SANITARIA</b> .....	5
<b>IV. METODOLOGÍA</b> .....	6
<b>Diagrama PRISMA del flujo de selección de estudios incluidos</b> .....	10
<b>V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA</b> .....	11
<b>VI. COSTO-EFECTIVIDAD</b> .....	16
<b>VII. ASPECTOS ORGANIZATIVOS</b> .....	17
<b>VIII. CONCLUSIONES</b> .....	18
<b>IX. REFERENCIAS</b> .....	18
<b>X. ANEXOS</b> .....	20

<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>	<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

## I. ANTECEDENTES

- INFORME N° 000146-2024-L-MICROB-UFPC-DP-DISAD/INEN remitido por el M.C. Daniel Aguilar Rivera, responsable de laboratorio de Microbiología del INEN envía al departamento de Patología la solicitud de evaluación de tecnología sanitaria para evaluar el antígeno de Criptococo por ensayo de flujo lateral por la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del INEN.
- La Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de INEN se creó el 15 de enero del 2020 mediante R.J. 020-2020-J/INEN y dentro de sus funciones están el *“Evaluar aquellas tecnologías sanitarias requeridas por órganos usuarios, que sean nuevas para la entidad y/o no cuenten con cobertura financiera para la/s IAFAS”*. Definiendo tecnologías sanitarias a *“cualquier intervención que pueda ser utilizada en la promoción de la salud, prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, rehabilitación o cuidados prolongados. Se incluyen los medicamentos, los dispositivos, los procedimientos médicos y quirúrgicos, así como los sistemas organizativos dentro de los cuales se proporciona dicha atención sanitaria”* <sup>1</sup>

## II. INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una micosis sistémica producida por un hongo levaduriforme encapsulado denominado *Cryptococcus neoformans*. Este hongo se encuentra comúnmente en el suelo y en los excrementos de aves, especialmente palomas. La infección ocurre principalmente a través de la inhalación de esporas fúngicas, las cuales pueden causar enfermedades pulmonares y, en casos más graves, diseminarse al sistema nervioso central provocando meningitis criptocócica. En EEUU, Europa y Australia se observa en un 5-10% de los pacientes, mientras que en Sudamérica y África estos porcentajes aumentan al 10-30%.<sup>2</sup>

El uso de inmunosupresores potentes (p. ej., corticosteroides, inhibidores de la calcineurina, agentes citotóxicos, y anticuerpos monoclonales) para el acondicionamiento del trasplante o el tratamiento del cáncer y las afecciones inflamatorias ha seguido expandiéndose en los países de ingresos altos en los últimos 30 años, manteniendo una minoría pequeña pero importante de enfermedades criptocócicas en entornos donde los casos relacionados con el VIH están



<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>	<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

disminuyendo.<sup>3</sup>

Los síntomas varían desde afecciones respiratorias leves hasta graves problemas neurológicos. El diagnóstico se realiza mediante pruebas de laboratorio que incluyen cultivos y detección de antígenos criptocócicos. El tratamiento implica el uso de antifúngicos como la anfotericina B y el fluconazol, adaptándose según la severidad de la enfermedad y el estado inmunológico del paciente.

La mortalidad a los 6 meses por meningitis criptocócica en entornos hospitalarios, a pesar de la terapia antifúngica estándar, oscila entre el 40% y el 60% en entornos de recursos limitados.<sup>4</sup>

En este documento se responderá a la solicitud respecto a:

**1) Antígeno de Criptococo por ensayo de flujo lateral.**

**III. ACERCA DE LA TECNOLOGÍA SANITARIA**

El diagnóstico de criptococosis se puede realizar a través de cultivo (considerado el estándar de oro), mediante la prueba de tinta china (baja sensibilidad, pero menos costosa) o pruebas de antígenos de Criptococo (CrAg).

El cultivo de LCR se considera el estándar de oro para el diagnóstico de la meningitis criptocócica. Desafortunadamente, el diagnóstico puede tardar días y hasta 1 o 2 semanas para obtener resultados definitivos. Por lo tanto, se han utilizado otros métodos diagnósticos para acelerar el diagnóstico y el tratamiento.<sup>5</sup>

La detección de CrAg puede realizarse a través de diluciones mediante la prueba de látex, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o por ensayo de flujo lateral. La prueba de aglutinación de látex detecta antígenos de polisacáridos de la cápsula de Criptococo, pero el proceso de realización de la prueba requiere pruebas en un entorno de laboratorio y, por lo tanto, trabajadores de laboratorio calificados.

El antígeno de Criptococo por ensayo de flujo lateral (CrAg LFA, por sus siglas en inglés) es una tecnología usada como una prueba diagnóstica rápida para detectar infecciones por Criptococo, especialmente en pacientes inmunosuprimidos. Esta prueba se basa en la detección de polisacáridos capsulares específicos del hongo Criptococo en muestras de sangre, suero, plasma, orina o líquido cefalorraquídeo.

El CrAg LFA funciona mediante una reacción inmunocromatográfica que permite la

"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"  
"AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA  
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>	<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

visualización rápida de los resultados, generalmente en menos de 10 minutos, mediante la aparición de líneas en una tira de flujo lateral. Su facilidad de uso y rapidez la hacen una herramienta valiosa en entornos con recursos limitados y en situaciones de emergencia, permitiendo una intervención clínica oportuna y mejorando significativamente los resultados en pacientes con criptococosis.

#### IV. METODOLOGÍA

##### a) Estrategia de búsqueda.

Primero se realizó una revisión de los documentos que fueron enviados a la unidad y se conversó con el departamento de Patología del INEN (Unidad solicitante) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Se elaboró la siguiente pregunta PICO:

Pregunta	Característica	Estrategia
<b>Población:</b>	Pacientes con sospecha de criptococosis	("Meningitis, cryptococcal"[MeSH] OR "Antigens, Fungal"[MeSH] OR "Cryptococcus neoformans"[MeSH] OR cryptococcosis[MeSH] OR "cryptococcal meningitis"[Tiab] OR "cryptococcal meningoencephalitis"[Tiab] OR toruloma*[Tiab] OR "cerebral cryptococcosis"[Tiab] OR cryptococc*[Tiab] OR "Cryptococcus neoformans" [Tiab] OR "cryptococcal antigen"[Tiab] OR CrAg[Tiab] OR "polysaccharide capsule"[Tiab] or PLC[Tiab])
<b>Intervención:</b>	Detección antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral mediante inmunocromatografía	("Chromatography, Affinity"[Mesh] OR "Chromatography, Affinity"[Tiab] OR "Affinity Chromatography"[Tiab] OR "Chromatography, Bioaffinity"[Tiab] OR "Bioaffinity Chromatography"[Tiab] OR Immunochromatography[Tiab] OR immunochromatograph*[tw] OR lateral flow[tw] OR



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"  
"AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA  
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>		<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024</b>
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2024      Versión: V.01

		lateral-flow[tw] OR LFA[tw] OR rapid test*[tw])
<b>Comparador:</b>	Detección antígeno criptococo por prueba de látex	("latex agglutination test"[Tiab] OR "Latex Fixation Tests"[Mesh] OR "Latex Fixation Tests"[Tiab] OR ("Fixation Tests"[Tiab] OR "agglutination test"[Tiab]) AND latex[Tiab]))
<b>Outcome:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilidad y especificidad</li> <li>- Tiempo de lectura</li> </ul>	ALL TERMS

Se priorizaron estudios por ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o revisiones sistemáticas (RS), en caso de haber nuevos estudios observacionales que no fueron incluidos en RS se evaluaron su inclusión.

Fecha de búsqueda: Julio del 2024



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

Table with 3 columns: Title (Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral), Código (UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024), Emisor (Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)), Elaboración (2024), and Versión (V.01)

Main table with 3 columns: Bases de datos (PubMed, SCOPUS), Estrategia/Término de búsqueda (Search strings for meningitis, cryptococcus, etc.), and Resultado respuesta (Total: 19, Total: 21)



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"  
"AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA  
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>	<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

	ABS("Chromatography, Affinity") OR TITLE-ABS("Affinity Chromatography") OR TITLE-ABS("Chromatography, Bioaffinity") OR TITLE-ABS("Bioaffinity Chromatography") OR TITLE-ABS(Immunochromatography) OR TITLE-ABS-KEY(immunochromatograph*) OR TITLE-ABS-KEY("lateral flow") OR TITLE-ABS-KEY(lateral-flow) OR TITLE-ABS-KEY(LFA) OR TITLE-ABS-KEY("rapid test*")) AND (TITLE-ABS("latex agglutination test") OR INDEXTERMS("Latex Fixation Tests") OR TITLE-ABS("Latex Fixation Tests") OR ((TITLE-ABS("Fixation Tests") OR TITLE-ABS("agglutination test"))) AND TITLE-ABS(latex)))	
BRISA*	Antígeno Criptococo flujo lateral	Total: 0

\* Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

No se pudo realizar la búsqueda avanzada en EMBASE por no tener acceso a la fecha de evaluación.

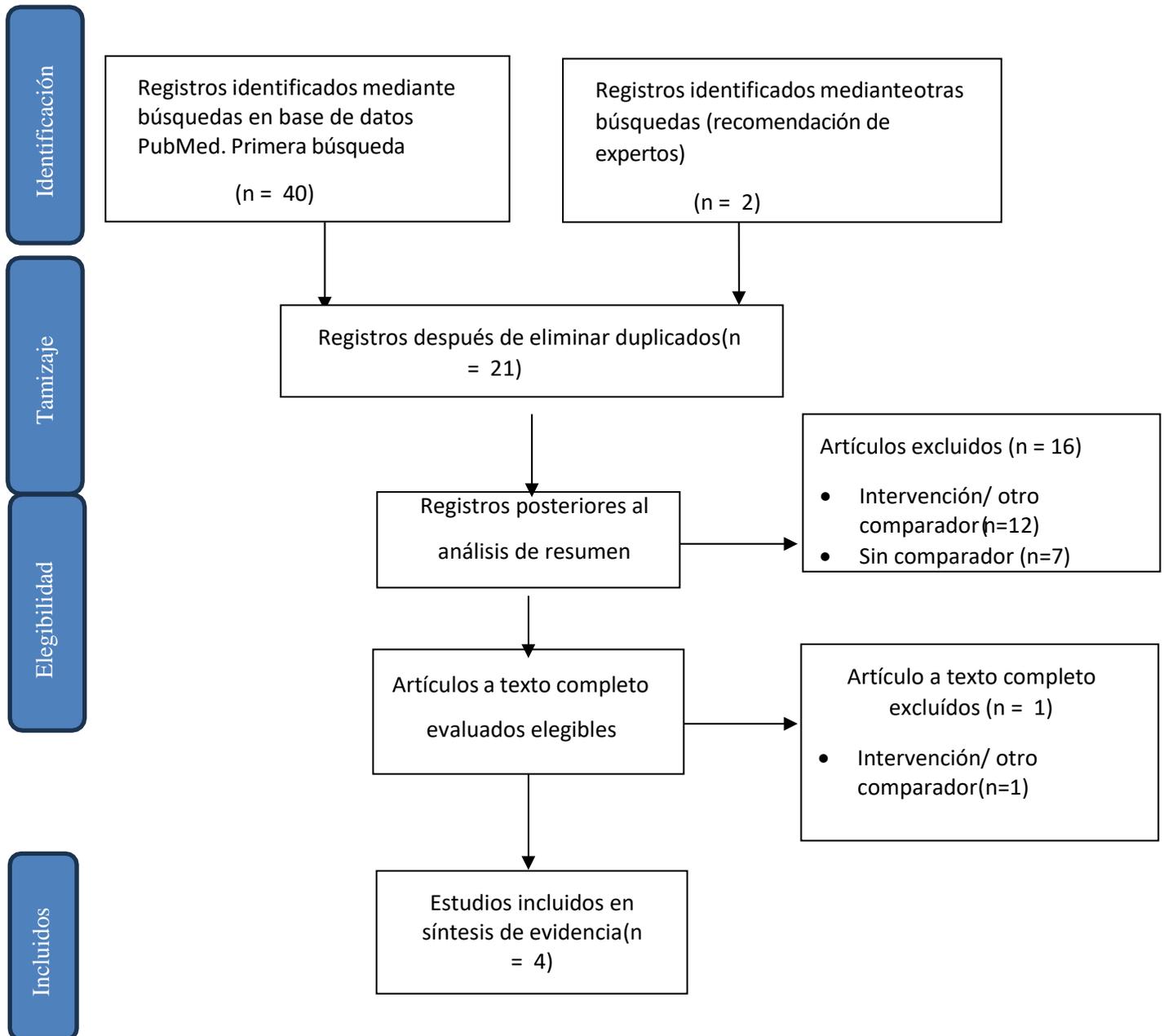
### b) Selección de estudios

Se seleccionó solo estudios de comparación de diseños metodológicos provenientes de estudios experimentales, u observacionales, no se incluyó reportes de casos. Los estudios excluidos se detallan en el Anexo 1. La selección fue realizada por un evaluador VEFR.

A continuación, se muestra el flujo de selección.

<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>	<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

Diagrama PRISMA del flujo de selección de estudios incluidos.



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097



<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2024</b>	Versión: <b>V.01</b>

### c) Análisis de calidad de evidencia

Después del desarrollo de selección con el flujo PRISMA, un evaluador (VEFR) realizó un análisis de la calidad metodológica de cada estudio y se eligieron a los estudios que cumplían los criterios de elección según preguntas PICO.

## V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, resumiremos los principales estudios científicos que responden a la pregunta de interés:

1. Un estudio transversal realizado en un hospital de Kenia durante abril a julio del 2017<sup>6</sup>, evaluaron el desempeño del inmunoensayo de flujo lateral (LFA) frente a la aglutinación de látex (LA), la tinta china y el cultivo en el diagnóstico en el punto de atención de la meningitis por Criptococo (CM). Se incluyó a pacientes adultos VIH positivos con sospecha de CM, a quienes se les realizó punción lumbar como parte de la atención médica; el suero se centrifugó y se separó para los ensayos LA y LFA. Las muestras de LCR se recolectaron por LP y se centrifugaron. El sobrenadante se utilizó para los ensayos LFA y LA y el sedimento para el cultivo. Se analizaron un total de 124 muestras de sangre y suero, y 99 muestras de LCR.

Al comparar LFA con LA en sueros, la sensibilidad y la especificidad fueron del 100% (IC del 95%: 92,3-100) y del 91% (IC del 95%: 82,6-95,6) respectivamente, el VPP y el VPN fueron del 86,8% y del 100% con una concordancia total del 94,4% y un kappa de 0,88 (IC del 95%: 0,80-0,97). LFA a LA en LCR, la sensibilidad y especificidad fueron del 100% (IC del 95%: 92,7-100) y del 96% (IC del 95%: 86,5-98,9), VPP y VPN del 96,1 y 100 con una concordancia total del 98% y un valor kappa de 0,96 (IC del 95%: 0,90-1,00).

Comparación de LFA con tinta china (microscopía) utilizando LCR, la sensibilidad y especificidad fueron 100% (IC del 95% 92,6-100) y 94,1% (IC del 95% 84,1-97,9), VPP y VPN al 94,1% y 100% con un acuerdo total del 97% y un valor kappa de 0,94 (IC del 95% 0,87-1,00). En la comparación de LFA con cultivo en LCR, la sensibilidad y especificidad fueron 100% (IC del 95% 86,2-100) y 64% (IC del 95% 52,7-73,9), VPP y VPN al 47,6% y 100% con un acuerdo total del 72,7% y un valor kappa de 0,46 (IC del 95% 0,32-0,61).



<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2024</b>	Versión: <b>V.01</b>

Comparación del cultivo con LA usando LCR, la sensibilidad y especificidad fueron 95,8 (IC del 95% 79,8-99,3) y 65,3 (IC del 95% 54,1-75,1) con un acuerdo total del 72% y un valor kappa de 0,45 (IC del 95% 0,30-0,60). En comparación con la tinta china, la sensibilidad y especificidad fueron 95,9% (IC del 95% 79,8-99,3) y 66,7% (IC del 95% 55,4-76,3) con un acuerdo total del 73% y un valor kappa de 0,47 (IC del 95% 0,31-0,62).

Los autores concluyen que existe buena concordancia entre la LFA en sangre capilar, suero y LCR, la alta sensibilidad y especificidad, la facilidad de realización, junto con los resultados rápidos pueden indicar que la LFA utilizando la prueba en sangre es el método de elección para el diagnóstico de MC. Una fortaleza principal del estudio es que todas las pruebas usaron cultivo para determinar el diagnóstico, pero una limitación es que la sangre capilar solo se pudo utilizar en la prueba de LFA, por lo que no hubo un uso uniforme en el tipo de muestra.

2. En un estudio retrospectivo realizado en EEUU durante el 2002 al 2019<sup>7</sup>, evaluaron la sensibilidad de las pruebas de antígenos de Criptococo (CrAg) séricas utilizando LA y LFA en una amplia población de pacientes VIH positivos y negativos. La infección del sistema nervioso central se definió como un CrAg positivo en LCR o un cultivo de LCR en el que crece *Cryptococcus neoformans*. Todos los casos fueron revisados por dos investigadores para confirmar el diagnóstico preciso y para garantizar que todos los pacientes tuvieran un diagnóstico probado o probable, que sirvió como el estándar de oro con el que se compararon las pruebas. Se incluyeron un total de 227 pacientes, de los cuales 141 eran pacientes VIH negativos y 86 personas viviendo con VIH/Sida (PVVS).

En pacientes VIH negativos, 96 (68,1%) tenían enfermedad diseminada y 45 (31,9%) enfermedad pulmonar localizada. De aquellos con enfermedad diseminada, 20 (20,8%) tenían CrAg séricos negativos, mientras que, de aquellos con enfermedad pulmonar localizada, 27 (60%) tenían CrAg séricos negativos. En la enfermedad diseminada, LA fue positiva en el 78,1% de los casos y LFA fue positiva en el 82,6%.

Para la enfermedad pulmonar localizada, LA fue positiva en el 23,5% de los

<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2024</b>	Versión: <b>V.01</b>

casos y el 90,9% positivo para la prueba de LFA. En las personas que viven con el VIH, 85 (98,8%) tenían enfermedad diseminada y 1 (1,2%) tenía enfermedad pulmonar localizada. De los 85 pacientes con enfermedad diseminada, 4 (4,7%) dieron negativo en la prueba de CrAg, mientras que el único paciente con enfermedad localizada dio positivo en la prueba de LA. La sensibilidad general de la LA fue del 74,9 % (137 de 183). Dentro de la enfermedad diseminada, 128 de 148 pacientes que se sometieron a pruebas de LA fueron positivos para CrAg (86,5 %).

La sensibilidad general de las pruebas de LFA fue del 88,6% (39 de 44 pacientes) en comparación con la sensibilidad general de LA del 74,9% (valor-p= 0,055). Al comparar a los pacientes VIH negativos con PVVS, la sensibilidad general de la LFA en los pacientes VIH negativos fue del 85,3 % (29 de 34 pacientes) en comparación con el 100 % en PVVS (10 de 10 pacientes). En los pacientes VIH negativos, la sensibilidad de la LFA en la enfermedad diseminada fue del 82,6 % (19 de 23 pacientes) y la sensibilidad en la enfermedad pulmonar localizada fue del 90,9 % (10 de 11 pacientes).

Sensibilidad de la prueba del antígeno criptocócico según la presentación de la enfermedad y el estado del <sup>VIH</sup>

Tipo de infección	Población	% Sensibilidad de LA (IC del 95%)	% de sensibilidad de LFA (IC del 95 %)	Valor p
Pulmonar localizada	Personas que viven con el VIH	100 (0-100)	—	—
	VIH negativo	23,5 (10,8-41,2)	90,9 (58,7-99,8)	<0,001
Diseminado	Personas que viven con el VIH	94,7 (86,9-98,5)	100 (65,1-100)	0,517
	VIH negativo	78,1 (66,9-86,9)	82,6 (61,2-95,1)	0,641

[Abrir en una ventana separada](#)

<sup>a</sup> PLWH, personas que viven con VIH; LA, aglutinación de látex; LFA, ensayo de flujo lateral; IC, intervalo de confianza; —, no aplicable.

Fuente: Hevey MA et al (2020).

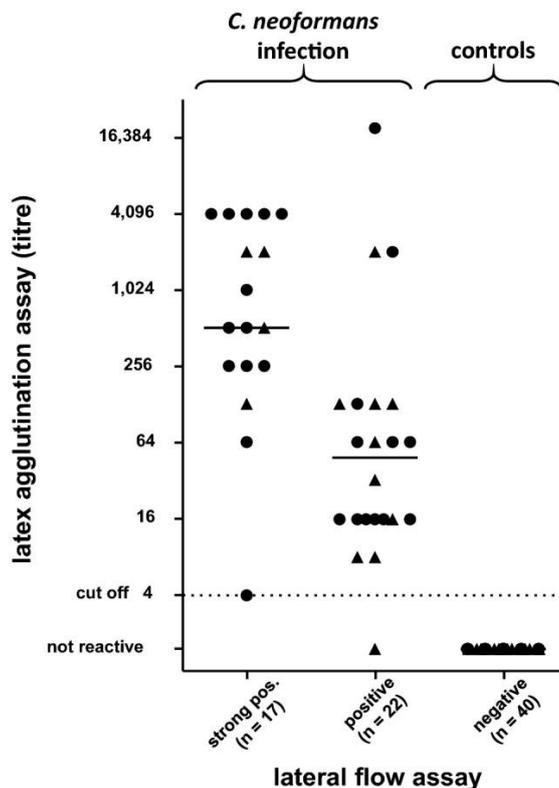
Los autores concluyen que existió mejor sensibilidad con LFA en suero en comparación con LA tanto en pacientes VIH negativos como en PVVS con

<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>	<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

criptococosis, especialmente en aquellos con enfermedad pulmonar localizada. La principal limitación de este estudio fue la falta de validez externa, debido al uso de datos retrospectivos pudiendo causar falta de registros y un limitado grupo de pacientes con LFA.

3. En un estudio retrospectivo realizado en EEUU<sup>8</sup>, evaluaron la sensibilidad de las pruebas séricas de antígeno de Criptococo (CrAg) utilizando LA y LFA en Alemania. En este estudio se incluyeron un total de 39 muestras de LCR y 51 muestras de sangre (50 sueros y 01 plasma) de 45 personas. El grupo control consistió en veinte pacientes ambulatorios consecutivos que se sometieron a punción de LCR para excluir la neuro-borreliosis como causa de trastornos neurológicos o psiquiátricos.

En cuanto a las muestras de LCR, el ensayo de aglutinación de látex arrojó resultados por encima del límite de corte en trece de los catorce casos (sensibilidad del 93%), mientras que el LFA fue positivo en los catorce casos (sensibilidad del 100%). La concordancia global entre los dos ensayos fue casi perfecta (kappa = 0,96).





<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>	Código: UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

Fuente: Schub T et al (2021)

Los autores concluyen que ambos ensayos tienen altas sensibilidades y especificidades para el diagnóstico de la infección por *C. neoformans*.

- En una revisión sistemática para evaluar el uso del antígeno criptocócico en suero y líquido cefalorraquídeo para detectar meningitis criptocócica en adultos que viven con VIH<sup>9</sup>. Este estudio incluyó ensayos aleatorizados y estudios tanto transversales como de cohorte (prospectivos y retrospectivos), independientemente del país, la región, el continente o el nivel de atención (primaria, secundaria o terciaria). El estándar de referencia para establecer el diagnóstico de MC fue la identificación directa de levaduras mediante microscopía de LCR o de colonias cultivadas de LCR y teñidas con tinta china. El riesgo de sesgo fue evaluado por el QUADAS-2.

Se incluyó un total de 11 estudios, se llevaron a cabo en 8 países (incluidos 6 países de ingresos bajos y medios) en 3600 adultos que vivían con VIH y que tenían sospecha clínica de tener MC. La mediana del número de participantes por estudio fue de 146 (rango intercuartil, 99-465), y fueron predominantemente varones (71%). Cuando se informó, la mediana de edad y el recuento de CD 4 + fueron 35,5 años y 27 células/ $\mu$ L, respectivamente. De los 11 estudios, 5 tenían un riesgo de sesgo bajo.

En suero, la sensibilidad resumida de LA (5 cohortes diagnósticas, 256 participantes) fue del 100 % (99,5-100) y la especificidad resumida fue del 96,7 % (93,8-98,9); mientras que para LFA (3 cohortes diagnósticas, 1690 participantes) la sensibilidad resumida fue del 97,9 % (87,9-100) y la especificidad fue del 89,5 % (74,3-98,5). LA mostró una sensibilidad similar en suero que LFA (valor-p= 0.08) y no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la especificidad (valor-p= 0.14)

<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>	<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024</b>	
<b>Emisor:</b> Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	<b>Elaboración:</b> 2024	<b>Versión:</b> V.01

Sample	Test type	Quantity of evidence		Summary estimates	
		Cohorts, n	Participants, n	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)
Serum	LA	5	256	100 (99.5–100) <sup>a</sup>	96.7 (93.8–98.9) <sup>a</sup>
	LFA	3	1690	97.9 (87.9–100) <sup>a</sup>	89.5 (74.3–98.5) <sup>a</sup>
	Overall serum CrAg	8	1946	99.7 (97.4–100) <sup>b</sup>	94.1 (88.3–98.1) <sup>b</sup>
	<i>P</i> value <sup>c</sup>	8	-	.08	.16
CSF	LA	10	1810	97.1 (91.9–99.0) <sup>b</sup>	99.1 (93.8–99.9) <sup>b</sup>
	LFA	6	3099	99.5 (97.2–99.9) <sup>b</sup>	99.5 (94.2–100) <sup>b</sup>
	Overall CSF CrAg	16	3500	98.8 (96.2–99.6) <sup>b</sup>	99.3 (96.7–99.9) <sup>b</sup>
	<i>P</i> value <sup>c</sup>	16	-	.07	.54

Abbreviations: CI, confidence interval; CrAg, cryptococcal antigen; CSF, cerebrospinal fluid; LA, latex agglutination; LFA, lateral flow assay.

Fuente: Temfack E et al (2021)

No hubo evidencia de que la sensibilidad y la especificidad difirieran entre CrAg en suero y CrAg en LCR (sensibilidad, 99,7% [97,4–100] y 98,8% [96,2–100], respectivamente). Este meta-análisis proporciona evidencia más robusta de las pruebas de LA y LFA para el diagnóstico de CM.

Por lo expuesto, la evidencia científica indica que el uso de detección de antígenos de Criptococo mediante ensayo de flujo lateral cumple con los requisitos mínimos de alta sensibilidad y especificidad, y puede ser usado donde la capacidad para analizar el LCR y cultivo de hongos pueda ser limitado. Su beneficio radicaría principalmente a su facilidad de manipulación, menor tiempo de uso y menor complejidad.

## VI. COSTO-EFECTIVIDAD

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas y se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto global publicados hasta julio del 2024.

En nuestro sistema de salud peruano, no existe algún estudio económico que evalúe la detección de antígenos de Criptococo mediante ensayo de flujo lateral frente a la



<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2024</b>	Versión: <b>V.01</b>

detección de aglutinación en látex. Sin embargo, los costos de insumos para el uso de un paciente en el INEN serían:

Detección de aglutinación en látex para Criptococo (1 paciente)\*: S/ 69.00

Costo de ensayo de flujo lateral (1 prueba)\* : S/ 38.75

\*Valores entregados por la Dirección de servicios de apoyo al diagnóstico y tratamiento del INEN

\*Valores tomados del tarifario institucional. <https://portal.inen.sld.pe/tarifario-institucional-2/>

Según la información encontrada, el costo del ensayo de flujo lateral sería menor al convencional comparado con el uso de látex. Consideremos que en el costo del ensayo de flujo lateral no se incluyen costos de atención hospitalaria.

## VII. ASPECTOS ORGANIZATIVOS

### ¿Existe algún requerimiento o accesorios asociados a la tecnología?

Se requiere de personal capacitado y micropipetas para la realización de esta tecnología, que según lo referido por el departamento ya se cuenta con estos recursos.

### ¿Cuáles son las consecuencias organizacionales dentro de la Unidad Funcional de Banco de Sangre y Medicina Transfusional?

En pacientes oncohematológicos y receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos que son un grupo de alto riesgo para adquirir infecciones, la nueva tecnología podría brindar:

- Alta sensibilidad y especificidad diagnóstica.
- Resultado de fácil observación (colorimétrico)
- Prueba de lectura rápida (10 minutos)
- Menor cantidad de pasos manuales para su procesamiento.
- Control de calidad por cada ensayo realizado
- Permite repetición de requerirlo para titulaciones.



<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2024</b>	Versión: <b>V.01</b>

## VIII. CONCLUSIONES

- La Criptococosis es una micosis sistémica producida por un hongo levaduriforme encapsulado denominado *Cryptococcus neoformans*. El diagnóstico de criptococosis se puede realizar a través de cultivo (considerado el estándar de oro), mediante la prueba de tinta china (baja sensibilidad, pero menos costosa) o pruebas de antígenos de Criptococo (CrAg). La detección de antígenos de Criptococo por ensayo de flujo lateral (CrAg LFA) funciona mediante una reacción inmunocromatográfica que permite la visualización rápida de los resultados, generalmente en menos de 10 minutos, mediante la aparición de líneas en una tira de flujo lateral.
- Se seleccionó un total de 4 estudios, de ellos, una revisión sistemática resumió 11 estudios. De los 11 estudios, 5 tenían un riesgo de sesgo bajo. No hubo evidencia de que la sensibilidad y la especificidad difirieran entre CrAg en suero y CrAg en LCR (sensibilidad, 99,7% [97,4–100] y 98,8% [96,2–100], respectivamente).
- Según la información del tarifario institucional INEN y lo referido por el departamento solicitante, el costo del ensayo de flujo lateral sería menor al convencional (detección mediante uso de látex). Consideremos que en el costo de ensayo flujo lateral no se incluyen los costos de atención hospitalaria.
- Por lo expuesto, la evidencia científica indica que el uso de detección de antígeno de Criptococo mediante ensayo de flujo lateral cumple con los requisitos mínimos de alta sensibilidad y especificidad, y puede ser usado donde la capacidad para analizar el LCR y cultivo de hongos pueda ser limitado. Su beneficio radicaría principalmente a su facilidad de manipulación, menor tiempo de uso y menor complejidad.

## IX. REFERENCIAS

1. INAHTA Hea. Health Technology Assessment International (HTAi) "HTA Glossary.net." [Available from: [http://htaglossary.net/tecnolog%C3%ADa-sanitaria-\(n.f.\)](http://htaglossary.net/tecnolog%C3%ADa-sanitaria-(n.f.))]
2. Sloan DJ, Parris V. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. Clin Epidemiol. 2014 May 13;6:169-82. doi: 10.2147/CLEP.S38850.



<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2024</b>	Versión: <b>V.01</b>

PMID: 24872723; PMCID: PMC4026566.

3. Bratton EW, El Hussein N, Chastain CA, et al. Comparison and temporal trends of three groups with cryptococcosis: HIV-infected, solid organ transplant, and HIV-negative/non-transplant. *PLoS One*. 2012;7:e43582.
4. Rhein J, Hullsiek KH, Evans EE, et al. Detrimental Outcomes of Unmasking Cryptococcal Meningitis With Recent ART Initiation. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(8):ofy122. Published 2018 May 24. doi:10.1093/ofid/ofy122
5. Dyal J, Akampurira A, Rhein J, et al. Reproducibility of CSF quantitative culture methods for estimating rate of clearance in cryptococcal meningitis. *Med Mycol*. 2016;54(4):361-369. doi:10.1093/mmy/myv104
6. Gitonga LK, Boru WG, Kwena A, Maritim M, Wamicwe J, Ransom J. Point of care testing evaluation of lateral flow immunoassay for diagnosis of cryptococcus meningitis in HIV-positive patients at an urban hospital in Nairobi, Kenya, 2017. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):797. Published 2019 Dec 5. doi:10.1186/s13104-019-4829-4
7. Hevey MA, George IA, Rauseo AM, Larson L, Powderly W, Spec A. Performance of the Lateral Flow Assay and the Latex Agglutination Serum Cryptococcal Antigen Test in Cryptococcal Disease in Patients with and without HIV. *J Clin Microbiol*. 2020;58(11):e01563-20. Published 2020 Oct 21. doi:10.1128/JCM.01563-20
8. Schub T, Forster J, Suerbaum S, Wagener J, Dichtl K. Comparison of a Lateral Flow Assay and a Latex Agglutination Test for the Diagnosis of Cryptococcus Neoformans Infection. *Curr Microbiol*. 2021;78(11):3989-3995. doi:10.1007/s00284-021-02664-w
9. Temfack E, Rim JJB, Spijker R, et al. Cryptococcal Antigen in Serum and Cerebrospinal Fluid for Detecting Cryptococcal Meningitis in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus: Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. *Clin Infect Dis*. 2021;72(7):1268-1278. doi:10.1093/cid/ciaa1243



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"  
"AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA  
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>	<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

**X. ANEXOS****ANEXO 1: Motivos de exclusión de artículos seleccionados a texto complete**

<b>Autor (año)</b>	<b>Título del estudio</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
Hua-Rong et al (2015)	Evaluation of a New Cryptococcal Antigen Lateral Flow Immunoassay in Serum, Cerebrospinal Fluid and Urine for the Diagnosis of Cryptococcosis: A Meta-Analysis and Systematic Review	El meta-análisis utilizó de comparador a varios métodos diagnósticos de criptococosis.

“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”  
 “AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA  
 CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO”

<b>Revisión Rápida N° 014-2024: Detección de Antígeno criptococo por ensayo de flujo lateral</b>	<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 014 - 2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

**ANEXO 2: EVALUACIÓN Y RESUMEN DE HALLAZGOS**

- Riesgo de sesgo de estudios incluidos en revisión sistemática de Temfack E et al (2021)

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Asawavichienjinda T. 1999	+	+	+	+	+	+	+
Boulware D.R. 2014	+	+	+	-	+	+	-
Dharmshale S.N. 2016	+	+	+	+	+	+	+
Kabanda T. 2014	+	+	+	+	+	+	-
Kammalac N.T. 2015	+	+	+	+	+	+	+
Lourens A. 2014	+	-	+	+	+	-	+
Mpoza E. 2018	+	+	+	+	+	+	-
Nelson M.R. 1990	+	+	+	+	+	+	+
Ssebambulidde K. 2018	+	+	+	+	+	+	+
Temstet A. 1992	-	-	+	+	-	-	+
Williams D.A. 2015	+	+	+	+	+	+	-

● High     
 ● Unclear     
 ● Low

