

# Pruebas de detección rápida para el diagnóstico. Infecciones respiratorias

M. I. GONZÁLEZ MARCOS<sup>1</sup> Y B. ORDEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Pediatra. Centro de Salud Cerro del Aire. Majadahonda (Madrid)*

<sup>2</sup> *Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Centro de especialidades Argüelles (Madrid)*

## ¿QUÉ SON LAS PRUEBAS DE DETECCIÓN RÁPIDA?

Las pruebas de detección rápida (PDR) son técnicas inmunológicas que se fundamentan en la afinidad antígeno-anticuerpo, de forma que si disponemos de anticuerpos específicos podemos detectar los antígenos correspondientes en una muestra clínica. Los anticuerpos específicos son obtenidos como antisueros de animales inmunizados (anticuerpos policlonales), o por producción *in vitro* mediante hibridomas (anticuerpos monoclonales). La ventaja de los anticuerpos monoclonales es su alto grado de especificidad, que los hace muy útiles para distinguir entre microorganismos muy próximos antigénicamente. Entre sus limitaciones se incluye la incapacidad de detectar todas las variedades de un mismo microorganismo debido a su alta especificidad y a una teórica baja afinidad<sup>1</sup>.

Las pruebas de diagnóstico rápido nos permiten disponer de un resultado en tiempo real, es decir, al mismo tiempo o poco después de examinar al paciente; de esta manera facilitan el diagnóstico etiológico de los procesos infecciosos en general y de las infecciones respiratorias en particular.

También pueden considerarse como PDR las técnicas moleculares o técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN), útiles para detectar microorganismos patógenos por medio de identificación de fragmentos de ADN específicos que se encuentran en muestras clínicas. La más utilizada es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con sus varias modalidades: PCR convencional, PCR con transcripción inversa, PCR anidada, PCR múltiple, etc., con utilidad para diferentes localizaciones infecciosas y etiologías microbianas. Se realizan en el laboratorio de microbiología, en un entorno con unas condiciones físicas predeterminadas y por personal muy especializado y entrenado. El tiempo de respuesta oscila entre 4-24 horas. Las TAAN no son objeto de esta revisión.

Se revisarán las PDR para el diagnóstico de faringoamigdalitis aguda (FAA), bronquiolitis y gripe.

## PRUEBAS DE DETECCIÓN RÁPIDA PARA *STREPTOCOCCUS PYOGENES* O *ESTREPTOCOCCO BETAHEMOLÍTICO GRUPO A* EN FARINGOAMIGDALITIS AGUDA

Las PDR en la FAA se utilizan para confirmar la infección por *Streptococcus pyogenes* o estreptococo betahemolítico grupo A (EBHGA) y prescribir antibióticos rápidamente en caso de ser positivas sin necesidad de esperar al resultado del cultivo del exudado faríngeo, que es la prueba considerada de referencia en el diagnóstico.

Estas PDR, de aplicación sencilla en cualquier consulta y servicio de urgencias, se basan en la detección del carbohidrato específico del EBHGA, después de su extracción por métodos químicos o enzimáticos, directamente del exudado faríngeo o amigdalar obtenido con torunda o hisopo. Se consigue realizar el diagnóstico en 15-60 minutos. Como inconvenientes de estos sistemas hay que precisar que no permiten el aislamiento y posterior estudio de la sensibilidad antibiótica de *S. pyogenes*, perdiendo así datos epidemiológicos muy importantes a la hora de establecer tratamientos empíricos; tampoco son capaces de detectar la presencia de estreptococos betahemolíticos de otros grupos, como el C y G, también causantes de FAA.

En general, la especificidad de estas PDR<sup>2</sup> oscila entre el 89 y el 100%, por lo que su valor predictivo positivo (posibilidad de padecer una infección estreptocócica cuando el test es positivo) también es muy alto. Por el contrario, la sensibilidad<sup>2</sup> es más baja y muy variable, oscilando entre el 77-98%. Por tanto, una PDR negativa no excluye la infección, siendo recomendable realizar el cultivo. Las causas de su variable sensibilidad son múltiples<sup>3</sup>:

- La negatividad es más frecuente cuando el cultivo faringoamigdalar contiene escasas colonias de EBHGA, hecho que puede ocurrir en las siguientes situaciones:
  - Escasa experiencia del personal sanitario responsable de realizar la toma de la muestra del exudado faringoamigdal.

- Tomas de muestras dificultosas, con dilución de la muestra por contaminación con la flora saprofita de la cavidad bucal.
- Paciente portador de *S. pyogenes* en el contexto de una faringoamigdalitis vírica.
- La sensibilidad es baja cuando clínicamente es menos probable que se trate de una FAA y viceversa; por tanto dependerá de la selección del paciente y la época del año en que se realice.
- La sensibilidad y la especificidad dependen en gran medida de la destreza y experiencia de las personas que realizan (necesidad de entrenamiento en la técnica) y leen el test (interpretación dudosa de los resultados)<sup>4</sup>.
- Algunos de estos test exhiben gran variabilidad intrínseca, incluso cuando se realizan en las mismas condiciones y por la misma persona. Además suelen tener menor sensibilidad en la práctica clínica que la indicada por el fabricante.

Actualmente, existen los siguientes métodos de detección:

- Aglutinación de partículas de látex. Prácticamente en desuso por su baja sensibilidad.
- Enzimoimmunoanálisis (ELISA) e inmunocromatografía (IC). Son pruebas que ofrecen una buena especificidad (92,8-100%) y una sensibilidad que llega a ser de un 96%<sup>2</sup>. Se puede disponer del resultado en menos de 20 minutos.
- Inmunoanálisis óptico (IAO). Prueba rápida más novedosa, más compleja técnicamente que las anteriores y con algunas dificultades en su interpretación. La sensibilidad y especificidad oscilan entre un 77-98,9% y un 89-98,8%, respectivamente<sup>2</sup>. Los resultados se obtienen en 5-20 minutos.

## ¿Cuándo están indicadas?

La mejor estrategia de actuación para mejorar la sensibilidad de las pruebas de diagnóstico rápido de *Streptococcus pyogenes* es identificar bien, según datos epidemiológicos y clínicos, a los pacientes en quienes se van a utilizar.

No se realizaran en pacientes que cumplan alguno de los siguientes criterios:

- Niños menores de 3 años.
- Síntomas de tos, rinitis, diarrea o conjuntivitis.
- Ausencia de ambiente epidémico de EBHGA.

En pacientes en quienes no se cumplan éstos y que presenten signos y síntomas de infección estreptocócica (aparición brusca, fiebre elevada, adenitis laterocervical, exudados amigdalares, rash escarlatiniforme, etc.) se realizará PDR.

Otros criterios diagnósticos de infección estreptocócica son los propuestos por Centor y modificados por Mclsaac<sup>5</sup>:

- Fiebre > 38,5 °C.
- Exudado amigdalares.
- Adenopatía laterocervical anterior.

**Tabla 1**  
SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD,  
VALORES PREDICTIVOS POSITIVO Y NEGATIVO  
DE LAS DIFERENTES ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS  
EN LA FARINGOAMIGDALITIS ESTREPTOCÓCICA

Test diagnóstico	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Diagnóstico clínico	84-92*	40-72*	26-45	90-97
PDR: Látex	75-93	90-99	65-95	93-98
ELISA, IC	75-96	97-99	86-96	94-99
IAO	84-99	95-99	80-96	96-99
Cultivo	97-100	100**	100	99-100

\* Las cifras mayores son utilizando criterios de Centor. \*\* Es el «patrón oro». PDR: pruebas de detección rápida; ELISA: enzimoimmunoanálisis; IC: inmunocromatografía; IAO: inmunoanálisis óptico; VPP: valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo (Calculados para prevalencias de alrededor de 20% de estreptococo betahemolítico grupo A).

- Ausencia de síntomas de infección vírica (rinorrea, estornudos, lagrimeo, etc.).

Si el paciente presenta 2 o más criterios, debe estudiarse la presencia de *S. pyogenes*. Si no cumple ninguno, o sólo uno, no es necesario practicar la PDR.

La realización de pruebas microbiológicas indiscriminadamente a todos los pacientes que presentan algún síntoma faríngeo (odinofagia sin fiebre, eritema, etc.) disminuye claramente el valor predictivo positivo, pues es posible la positividad de la PDR en pacientes portadores asintomáticos.

En la **tabla 1** se muestran los parámetros de validez de las distintas estrategias diagnósticas<sup>6</sup>.

## ¿Cómo se interpretan?

Basándonos en los datos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), en pacientes que cumplen criterios clínico-epidemiológicos de FAA estreptocócica y tras realizar PDR:

- Resultado positivo: dada su alta especificidad y VPP, asumimos infección estreptocócica e iniciaremos tratamiento antibiótico sin necesidad de realizar cultivo faríngeo.
- Resultado negativo: en esta situación existe controversia en la literatura. En el caso de sospecha clínica de FAA estreptocócica con PDR negativas es aconsejable realizar cultivo de exudado faringoamigdalares para descartar totalmente la etiología por *S. pyogenes*<sup>7</sup>; sin embargo, puede plantearse un interesante debate acerca de esta premisa, ya que dadas las cifras de sensibilidad de las nuevas PDR, la baja incidencia actual, en nuestro país, de fiebre reumática y a que no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de complicaciones supuradas y no supuradas haciendo cultivo de exudado faríngeo tras una PDR negativa, no parece coste-efectivo confirmar la ausencia de EBHGA por cultivo faríngeo<sup>8,9</sup>. Para ello el centro de salud ha de validar periódicamente la

PDR que utiliza y realizar entrenamientos del personal en la técnica de recogida de muestras, la realización y la lectura de la PDR, para de este modo evaluar la necesidad o no de realizar cultivo en los pacientes con resultado negativo.

Desde el punto de vista práctico, en nuestro medio, parece más fácil, en la mayoría de los centros de salud, la realización de una prueba de detección antigénica rápida que la realización de un cultivo, contactando posteriormente con los pacientes cuando se disponga del resultado.

Desde el punto de vista epidemiológico, sería conveniente realizar periódicamente en cada centro de salud cultivos de exudados faríngeos para conocer los clones de *S. pyogenes* circulantes en cada período epidémico (cepas capsuladas, virulentas, con superantígenos, etc.) y las modificaciones, si existen, de la sensibilidad antibiótica del microorganismo, una información muy útil para establecer pautas de tratamiento antibiótico empírico.

## PRUEBA DE DETECCIÓN RÁPIDA PARA VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

El virus respiratorio sincital (VRS) es el principal agente etiológico de la bronquiolitis en niños menores de 2 años. Es un virus ARN perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*. Existen dos subtipos de VRS, A y B, y las infecciones por VRS A son más graves que las producidas por VRS B<sup>10</sup>. El diagnóstico de la bronquiolitis es eminentemente clínico ya que el tipo de agente etiológico no modifica las decisiones terapéuticas.

Existen diferentes técnicas de PDR para identificar antígenos de VRS en muestras obtenidas por aspirado o lavado nasofaríngeo:

- Inmunofluorescencia directa (IFD) con anticuerpos monoclonales: se realiza únicamente en el laboratorio de microbiología, con personal muy entrenado, necesitan de un tiempo de alrededor de 4 horas y tienen un rendimiento muy cercano al del cultivo<sup>10</sup>.
- Enzimoimmunoanálisis (EIA), inmunocromatografía (IC) e inmunoanálisis óptico (IAO). Pueden ser realizados en la consulta o en los servicios de urgencias, se obtiene el resultado en 15-30 minutos y son fáciles de utilizar. Tienen una sensibilidad del 80-85% comparadas con IFD o técnicas moleculares de diagnóstico (PCR). La especificidad (88-100%) disminuye mucho en periodos no epidémicos<sup>10</sup>.

### ¿Cuándo están indicadas y cómo se interpretan?

Desde el punto de vista práctico asumimos que, en época epidémica (otoño-invierno), una bronquiolitis está causada por VRS y la identificación del virus no cambiará la actitud terapéutica, por lo que las PDR no tendrían una indicación generalizada. Existen pocos estudios que evalúen críticamente la utilidad clínica de los PDR en esta enfermedad<sup>11</sup>.

Las PDR para VRS en servicios de urgencias serían útiles para:

- Identificación y aislamiento de niños que van a ser ingresados; aunque no existen evidencias de que esta estrategia prevenga la transmisión nosocomial del VRS<sup>12</sup>.
- En el estudio del lactante menor de 3 meses con fiebre y aspecto séptico. Los lactantes infectados con VRS presentan un menor riesgo de padecer infección bacteriana potencialmente grave que los controles, por lo que la identificación del VRS favorece la disminución del uso de antibióticos<sup>13</sup>.

## TEST DE DETECCIÓN RÁPIDA DEL VIRUS DE LA GRIPE

La gripe es una infección viral causante de importante morbilidad respiratoria en niños pequeños, sobre todo en lactantes menores de 24 meses. Los virus influenza son virus ARN pertenecientes a la familia *Orthomyxoviridae* y tienen una gran diversidad antigénica. Existen tres géneros de virus influenza: *Influenzavirus* A, B y C. Los virus influenza A y B son causantes de los brotes epidémicos, son los más extendidos y se clasifican en subtipos en función de las diferencias antigénicas de sus 2 glicoproteínas de superficie: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). Ambas glicoproteínas sufren mutaciones anuales y son responsables del comportamiento epidemiológico cambiante y la capacidad infectiva del virus.

El diagnóstico de esta enfermedad es habitualmente clínico, pero sus manifestaciones pueden ser indistinguibles de otras infecciones respiratorias, sobre todo en niños pequeños.

Un diagnóstico precoz de la infección por virus de la gripe facilitaría la implantación de medidas para limitar la transmisión viral. También permitiría la prescripción racional de fármacos antivirales en casos individuales, la disminución de prescripción empírica de antibióticos, del tiempo de estancia media en los servicios de urgencia, de la realización de pruebas complementarias y de numerosas hospitalizaciones innecesarias<sup>14</sup>. La situación actual de pandemia por el nuevo virus de la gripe H1N1 ha puesto de manifiesto la necesidad de unas PDR con una sensibilidad elevada que permitan orientar el diagnóstico y poner en marcha las medidas de control epidemiológico y terapéuticas adecuadas.

Las pruebas de diagnóstico rápido de la infección por los virus de la gripe son:

- Inmunofluorescencia directa (IFD). Sensibilidad 70-100% y especificidad 80-100%, VPP 85-94% y VPN 96-100% cuando se compara con el cultivo<sup>10</sup>.
- Enzimoimmunoanálisis, inmunocromatografía e inmunoanálisis óptico. Existen diferentes PDR comercializados; la mayoría detectan infecciones por virus influenza A y B, pero ninguno permite diferenciar subtipos virales, ni permite distinguir entre gripe A estacional y gripe A pandémica (H1N1). Facilitan resultados en minutos y pueden realizarse en la consulta de atención primaria o en los servicios de urgencias. Tienen una sensibilidad entre el 57-90% y una especificidad entre el 65-99%; es-

tas desviaciones son debidas a la edad de la población estudiada (adultos, niños o lactantes), el tipo y la calidad de la muestra utilizada y el tiempo transcurrido desde la presentación de los síntomas. En general, las PDR para gripe están contraindicadas en pacientes con síntomas de más de 3 días de evolución, aunque pueden ser una excepción los niños pequeños que eliminan mayor cantidad de virus y durante más tiempo. Debido a la baja sensibilidad, los falsos negativos son el mayor problema y el VPP disminuye cuando la prevalencia de la infección es baja<sup>10,15</sup>.

### ¿Cuándo están indicadas? ¿Cómo se interpretan?

Una PDR puede proporcionar información útil para la toma de decisiones en la consulta. Sin embargo, comprender las limitaciones de estas pruebas es muy importante para interpretar adecuadamente los resultados y adoptar decisiones clínicas.

Cuando los virus de la gripe circulan en una comunidad (época epidémica), una PDR con resultado positivo indica que la infección por el virus de la gripe es probable y nos orienta en su diagnóstico. Esta prueba no puede distinguir entre las infecciones provocadas por los virus de la nueva gripe A y los virus de la gripe A estacional.

La realización de las PDR en lactantes con fiebre sin foco, en época epidémica, podría evitar la realización de otros estudios complementarios cuando se obtiene un resultado positivo; siempre se ha de tener en cuenta que una PDR con resultado negativo no descarta la infección por virus de la gripe<sup>16</sup>.

En el caso de pacientes con elevada sospecha clínica de gripe pero PDR negativa, si presentan factores de riesgo de complicaciones o sintomatología grave, se debe valorar confirmar el diagnóstico con cultivo o técnicas moleculares (RT-PCR).

El Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE) de la Asociación Española de Pediatría, en su informe técnico sobre la gripe pandémica H1N1 (octubre 2009), en el capítulo sobre el diagnóstico clínico y de laboratorio hace las siguientes recomendaciones<sup>17</sup>:

- El diagnóstico de gripe pandémica no puede efectuarse con seguridad a partir de la sintomatología clínica. En presencia de síntomas gripales resulta fundamental conocer la epidemiología local en cada momento para establecer el riesgo de infección de un paciente (Grado B; nivel de evidencia 2b).
- El diagnóstico de infección por virus de la nueva gripe pandémica sólo puede establecerse por cultivo viral o técnicas de PCR. Desde el punto de vista clínico, la PCR-RT es la prueba más recomendada para la confirmación diagnóstica. No parece factible el uso generalizado de estas pruebas en el curso de una epidemia, por lo que deben establecerse indicaciones por consenso basadas en niveles de riesgo (Grado recomendación B; nivel de evidencia 2b).
- Las pruebas de diagnóstico rápido son poco sensibles para el diagnóstico de infección gripal y no permiten distinguir entre subtipos virales. Su especificidad es suficientemente alta como para que sus resultados positivos sean aceptables desde el punto de vista clínico. La confirmación diagnóstica y en su caso la identificación del subtipo viral requerirá el empleo de otras pruebas, cuya indicación se valorará en función del interés epidemiológico o la gravedad del caso (Grado recomendación B; nivel de evidencia 2b).
- Se recomienda el empleo de muestras de exudado o aspirado nasofaríngeo para la realización de pruebas diagnósticas, aunque para las pruebas de diagnóstico rápido podría ser preferible el exudado (Grado recomendación B; nivel evidencia 2b).
- No se recomienda el uso generalizado de pruebas de diagnóstico rápido para el manejo de pacientes con sospecha de gripe. Estas pruebas podrían resultar clínicamente útiles en pacientes con alto riesgo de infección, potencialmente expuestos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos o ingreso hospitalario, aunque no podemos estimar su coste-efectividad (Grado recomendación C; extrapolación nivel de evidencia 2b y 3b).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Domínguez J, Alonso C, Bartolomé R, Matas L, Rabella N. Técnicas rápidas de detección de antígeno. Procedimientos en Microbiología, núm. 19. SEIMC 2005 [consultado el 22-10-2009]. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia>.
2. Gerber MA, Shulman ST. Rapid Diagnosis of Pharyngitis Caused by Group A Streptococci. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:571-80.
3. Herranz B, Rodríguez-Salinas E, Orden B. Utilidad de las técnicas de diagnóstico rápido para la detección de *Streptococcus pyogenes*. *An Pediatr Cont* 2007;5:92-95.
4. Nissinen A, Strandén P, Mylly R, Takkinen J, Björkman Y, Leinikki P, et al. Point-of-care testing of group A streptococcal antigen: performance evaluated by external quality assessment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:17-20.
5. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. Clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998;158:75-83.
6. Rodríguez-Salinas Pérez E. Faringoamigdalitis aguda. En: AEPap Ed. Curso de Actualización Pediatría 2004. Madrid: Exlibris Ediciones, 2004: p. 69-78.
7. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of Group A Streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:113-25.
8. Webb KH, Needham CA, Kurtz SR. Use of high sensitivity rapid test strep test without culture confirmation of negative results: 2 years' experience. *J Fam Pract* 2000;49:34-38.
9. Contessotto Spedetto C, Cámara Simón M, Avilés Inglés MJ, Ojeda Escuriet JM, Cascales Barceló I, Rodríguez Sánchez F. Empleo racional de los antibióticos en pediatría: impacto de la aplicación de un test rápido de detección de estreptococo beta-hemolítico del grupo A en la faringoamigdalitis aguda. *An Esp Pediatr* 2000;52:212-19.
10. Mahoney JB. Detection of Respiratory Viruses by Molecular Methods. *J Clin Microbiol* 2008; 21:716-47.
11. Bordley WC. Diagnosis and Testing in Bronchiolitis. A Systematic Review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:119-26.

12. eMedicine [Internet] DeNicola LK. Bronchiolitis: Differential Diagnoses & Workup Updated: Sep 18, 2008 [consultado el 10-10-09]. Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/961963-diagnosis>.
13. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief WK, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2004;113: 1728-34.
14. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Recomendaciones provisionales para el uso clínico de pruebas de diagnóstico de la influenza durante la influenza de la temporada 2009-10 [consultado el 22-10-09]. Disponible en [http://espanol.cdc.gov/enes/h1n1flu/guidance/diagnostic\\_tests.htm](http://espanol.cdc.gov/enes/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm).
15. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis* 2006;194:S98-110.
16. Clemente Garulo D, Domínguez Ortega G. Pruebas para la detección rápida del virus de la gripe (v. 2/2008). Guía ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 29-12-08; consultado el 22-10-09]. Disponible en [http://infodoctor.org/gipi/guia\\_abe](http://infodoctor.org/gipi/guia_abe).
17. Asociación Española de Pediatría (AEP). Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE). Informe técnico en pediatría sobre la gripe pandémica A (H1N1). Fecha de actualización 17-10-09 [consultado el 22-10-2009]. Disponible en <http://www.aeped.es/gripe/index.htm>.