



# Valor del laboratorio de Virología para la pediatría de Atención Primaria

Marta E. Álvarez-Argüelles

Sección Virología, Servicio de Microbiología

HUCA

AAPAP. Oviedo, 31 Mayo 2019

## Caso clínico 1

- 20/Enero/2019
- 2 años, niña
- SF, Ex. Amigdalares
- Acude a guardería
- UPED:
  - SF/ITU o Condensación pulmonar
  - Buen estado general
  - No hallazgos importantes en la exploración
  - RFA elevados:  
PCR:13.4/ **PCT:16.2**
- Ingreso por RFA → cefuroxima
- Buena evolución y alta

## Caso clínico 2

- 15/05/2019
- 6 años, niño
- Fibre 39º, odinofagia de 3 días de evolución
- AP:
  - Buen estado general
  - Fiebre
  - No hallazgos importantes en la exploración
- PCR: Negativas
- IA/IB/IC/VSR ; CMV/EBV
- ETV/RV/Cov/Meta; ADV/Cla/Myc
- Cultivo celular ECP en revisión de 18 h

## Caso clínico 1

- 20/Enero/2019
- 2 años, niña
- SF, Ex. Amigdalares
- Acude a guardería
- UPED:
  - SF/ITU o Condensación pulmonar
  - Buen estado general
  - No hallazgos importantes en la exploración
  - RFA elevados:  
PCR:13.4/ PCT :16.2
- Ingreso por RFA → Cefuroxima
- Buena evolución y alta

## Caso clínico 2

- 15/05/2019
- 6 años, niño
- Fibre 39º, odinofagia de 3 días de evolución
- AP:
  - Buen estado general
  - Fiebre
  - No hallazgos importantes en la exploración
- PCR: Negativas
- IA/IB/IC/VSR ; CMV/EBV
- ETV/RV/Cov/Meta; ADV/Cla/Myc
- Cultivo celular ECP en revisión de 18 h

## Caso clínico 1

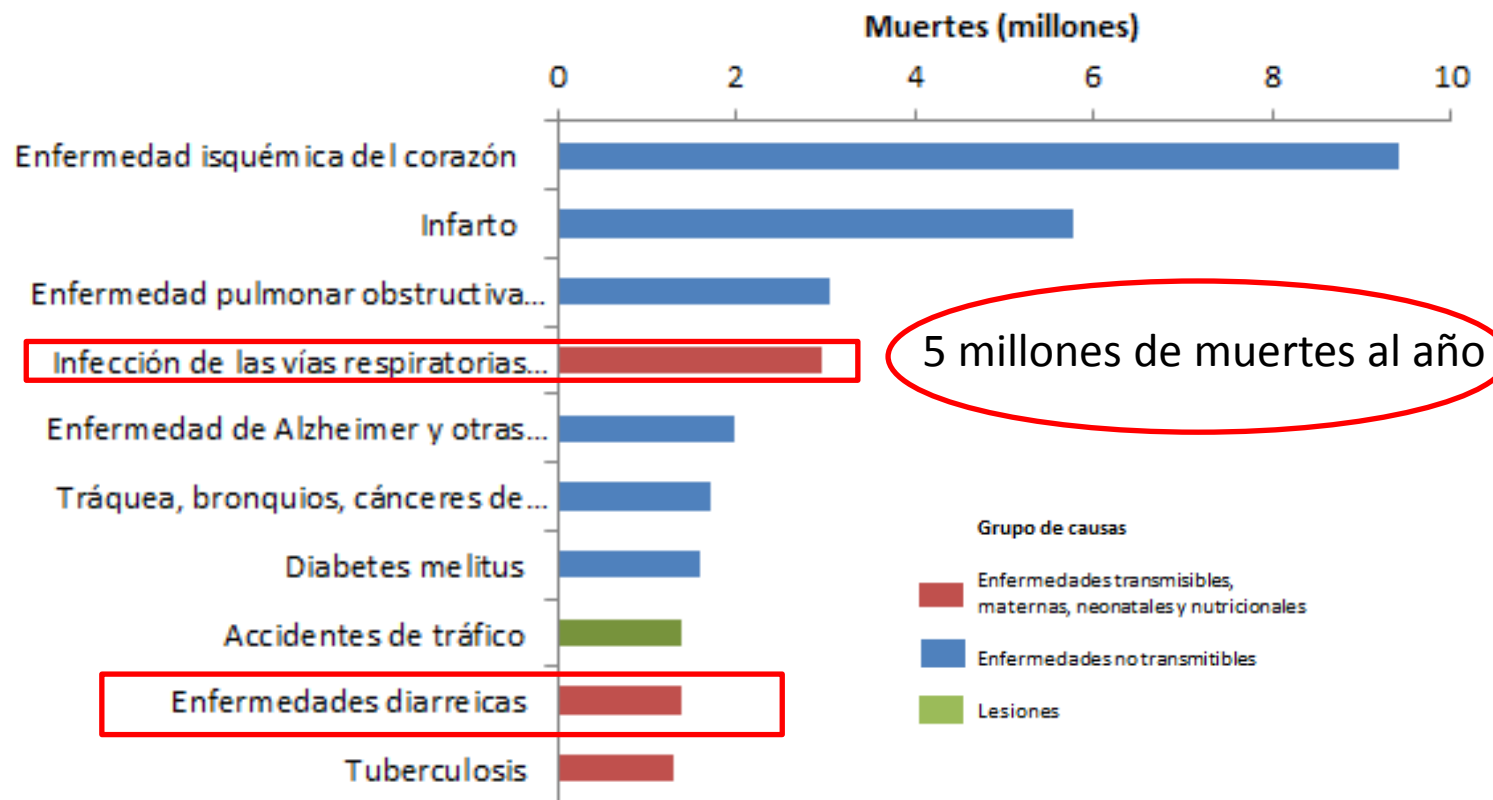
- 20/Enero/2019
- 2 años, niña
- SF, Ex. Amigdalares
- Acude a guardería
- UPED:
  - SF/ITU o Condensación pulmonar
  - Buen estado general
  - No hallazgos importantes en la exploración
  - RFA elevados:  
PCR:13.4/ PCT :16.2
- Ingreso por RFA → Cefuroxima
- Buena evolución y alta

## Caso clínico 2

- 15/05/2019
- 6 años, niño
- Fibre 39º, odinofagia de 3 días de evolución
- AP:
  - Buen estado general
  - Fiebre
  - No hallazgos importantes en la exploración
- PCR: Negativas
- IA/IB/IC/VSR ; CMV/EBV
- ETV/RV/Cov/Meta; ADV/Cla/Myc
- Cultivo celular ECP en revisión de 18 h



## 10 principales causas de muerte en 2016



Fuente: Estimaciones de Salud Global 2016: Muertes por causa, edad, sexo, por país y por región, 2000-2016. Ginebra, OMS.

# Infecciones virales

- Frecuentes → sobretodo niños

- Mayoría no graves



- Autolimitadas

- Diferentes clínicas

- algunas características → diagnóstico

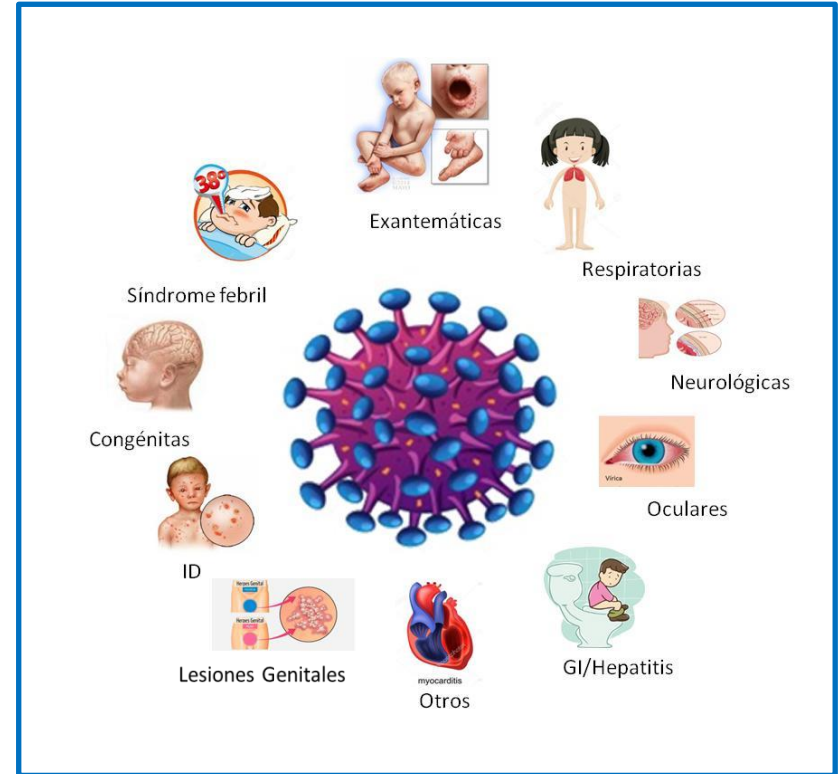
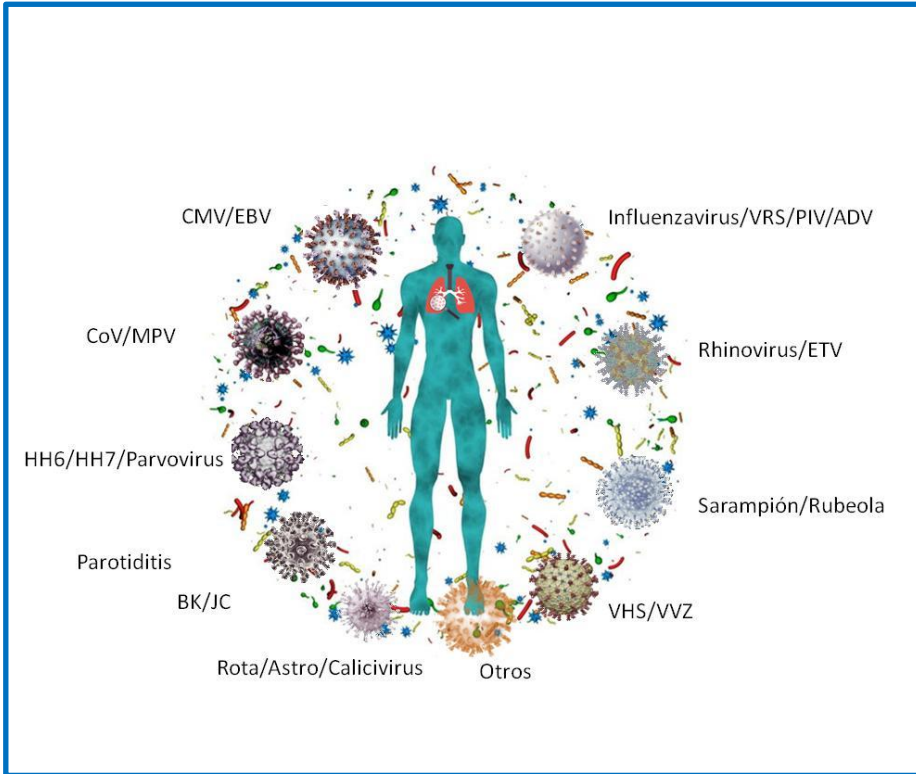
- Cuadros más frecuentes

- Infecciones respiratorias → mayor morbimortalidad en pediatría

- Lactantes y preescolares: 6-10 episodios/año
- Ausencias escolares: 60-80%
- Exacerbación asmática: 65-95% (85%)

- Exantemáticas → mayoría durante edad pediátrica

# Etiología y manifestaciones de la infección viral



Mismo cuadro clínico → Distintos virus  
 Mismo virus → Distintos cuadros clínicos

Diagnóstico Síndrómico

# Transmisión viral



**Vía respiratoria**



**Vía digestiva**



**Contacto/Piel**



**Vectores**



**Vía sanguínea**

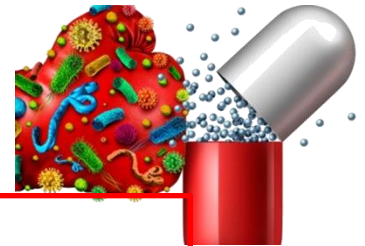


**Vía materna**



# Reticencias al diagnóstico viral

- Diagnóstico “laborioso, lento” → Se conoce poco de la etiología
- No hay antivirales efectivos en virus respiratorio
  - Elevado uso antibióticos → Europa >50% acuden AP por catarro o neumonía → contribución a Resistencias
- No se daba importancia al virus:
  - Ni en IRVA /Ni en neumonías/Ni en .....
  - Focalizado en bacterias



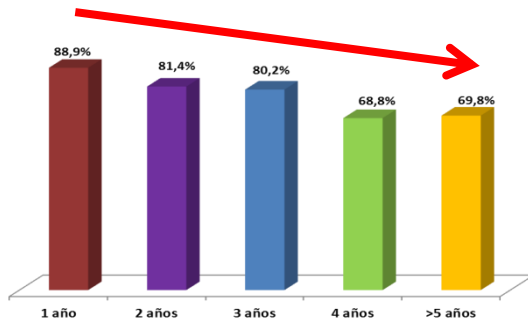
Conocer etiología → uso racional de los antibióticos

## Viruses associated with acute respiratory infection in a community-based cohort of healthy New Zealand children.

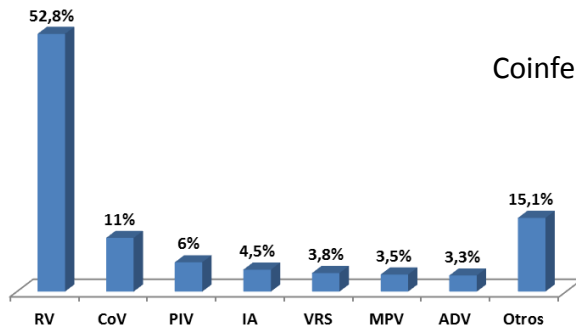
Walker GJ<sup>1,2</sup>, Stelzer-Braid S<sup>1,2</sup>, Shorter C<sup>3</sup>, Honeywill C<sup>3</sup>, Wynn M<sup>1</sup>, Willenborg C<sup>1</sup>, Barnes P<sup>3</sup>, Kang J<sup>3</sup>, Pierse N<sup>4</sup>, Crane J<sup>3</sup>, Howden-Chapman P<sup>4</sup>, Rawlinson WD<sup>1,2,5,6</sup>

Author information

- Periodo estudio: 2013-2014
- Pacientes: 301 (1-8 años) con síntomas respiratorios
- Procesos respiratorios: 400 exudados nasales
- **Detección viral: 77%**



Distribución por edad



Coinfecciones: 9,3%

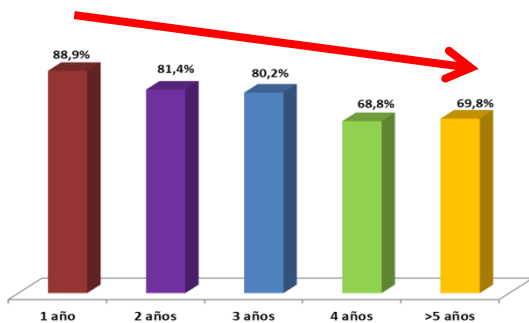
Etiología viral

**Viruses associated with acute respiratory infection in a community-based cohort of healthy New Zealand children.**

Walker GJ<sup>1,2</sup>, Stelzer-Braid S<sup>1,2</sup>, Shorter C<sup>3</sup>, Honeywill C<sup>3</sup>, Wynn M<sup>1</sup>, Willenborg C<sup>1</sup>, Barnes P<sup>3</sup>, Kang J<sup>3</sup>, Pierce N<sup>4</sup>, Crane J<sup>3</sup>, Howden-Chapman P<sup>4</sup>, Rawlinson WD<sup>1,2,5,6</sup>

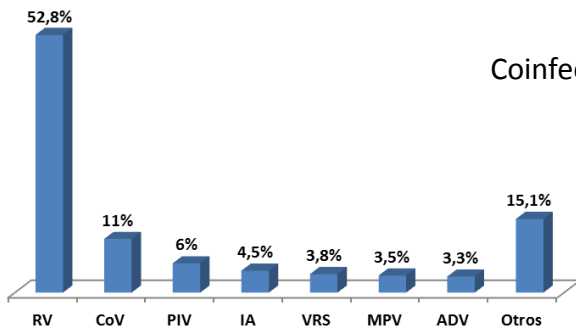
Author information

- Periodo estudio: 2013-2014
- Pacientes: 301 (1-8 años) con síntomas respiratorios
- Procesos respiratorios: 400 exudados nasales
- **Detección viral: 77%**



Distribución por edad

Coinfecciones: 9,3%



Etiología viral



Original article

**Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries**

M. Ieven<sup>1,2,\*</sup>, S. Coenen<sup>2,3,4</sup>, K. Loens<sup>1,2</sup>, C. Lammens<sup>1,2</sup>, F. Coenjaerts<sup>5</sup>, A. Vanderstraeten<sup>1,2</sup>, B. Henriques-Normark<sup>6,7</sup>, D. Crook<sup>8</sup>, K. Huygen<sup>9</sup>, C.C. Butler<sup>8</sup>, T.J.M. Verheij<sup>10</sup>, P. Little<sup>11</sup>, K. Zlateva<sup>12</sup>, A. van Loon<sup>5</sup>, E.C.J. Claas<sup>12</sup>, H. Goossens<sup>1,2</sup>, on behalf of the GRACE consortium

- Periodo de estudio: 2007-2011(2018)
- 11 países Europeos
- Pacientes: 3104 Atención primaria

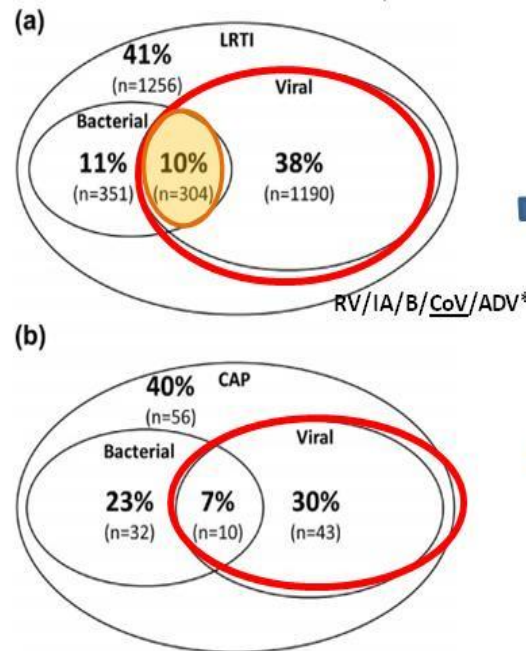


Fig. 1. Venn diagrams of percentages (numbers) of patients with no, a bacterial, a viral or a mixed bacterial and viral aetiology detected in (a) 3104 patients with lower res-

**Sólo en 1/5 bacterias → uso racional ATB**

Biol Blood Marrow Transplant, 2018 Nov;24(11):2293-2301. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.05.016. Epub 2018 May 16.

## Antibiotic Exposure Prior to Respiratory Viral Infection Is Associated with Progression to Lower Respiratory Tract Disease in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients.

Ogimi C<sup>1</sup>, Krantz EM<sup>2</sup>, Golob JL<sup>3</sup>, Waghmare A<sup>4</sup>, Liu C<sup>3</sup>, Leisenring WM<sup>5</sup>, Woodard CR<sup>2</sup>, Marquis S<sup>2</sup>, Kuypers JM<sup>6</sup>, Jerome KR<sup>6</sup>, Pergam SA<sup>3</sup>, Fredricks DN<sup>3</sup>, Sorror ML<sup>7</sup>, Englund JA<sup>8</sup>, Boeckh M<sup>9</sup>.

⊕ Author information

## Abuso de antibióticos:

-Resistencias

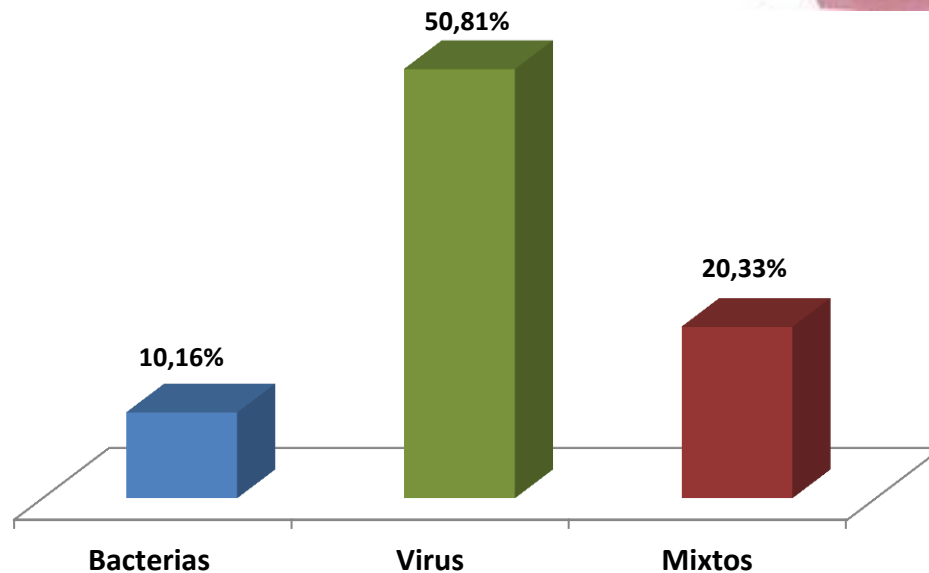
-Gravedad del cuadro clínico



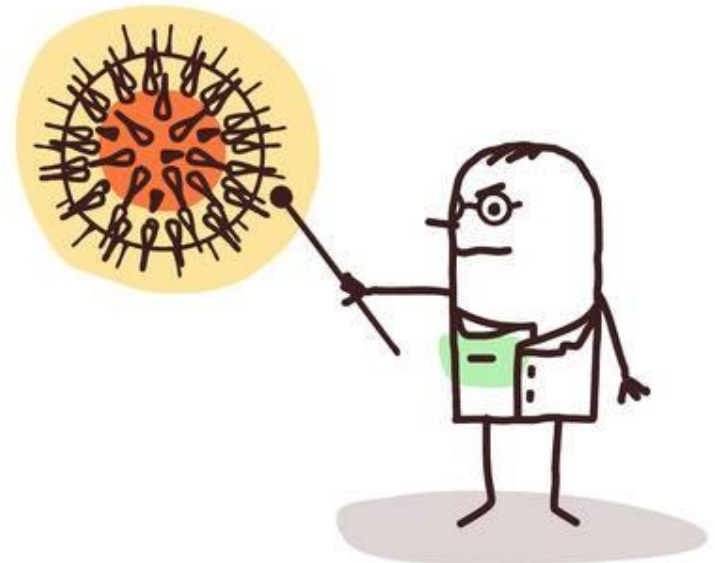
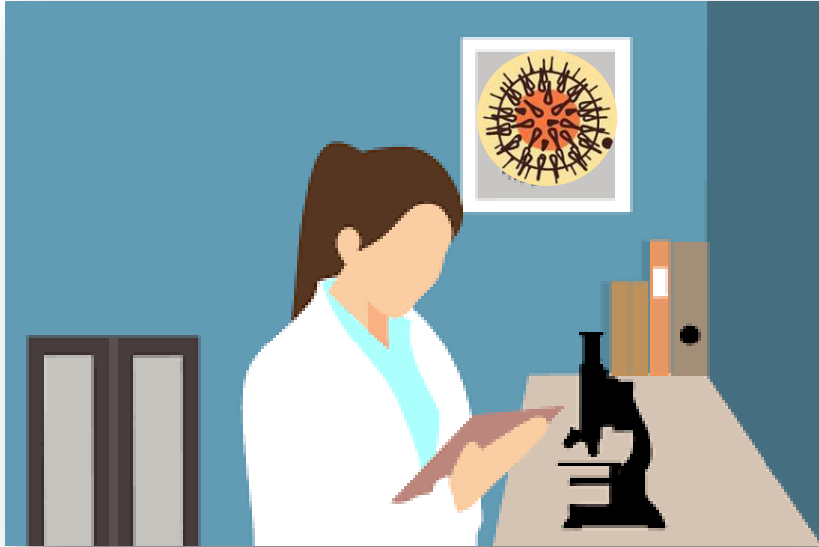
«neumonías bacterianas ~~post virales~~ → post-antibióticas»

# Etiología procesos respiratorios pediatría

- **Periodo estudio:** 2018
- **Pacientes:** 1968 (1-15 años)
  - síntomas respiratorios
  - remitidos al laboratorio HUCA
- **Etiología infecciosa:** 81,3%

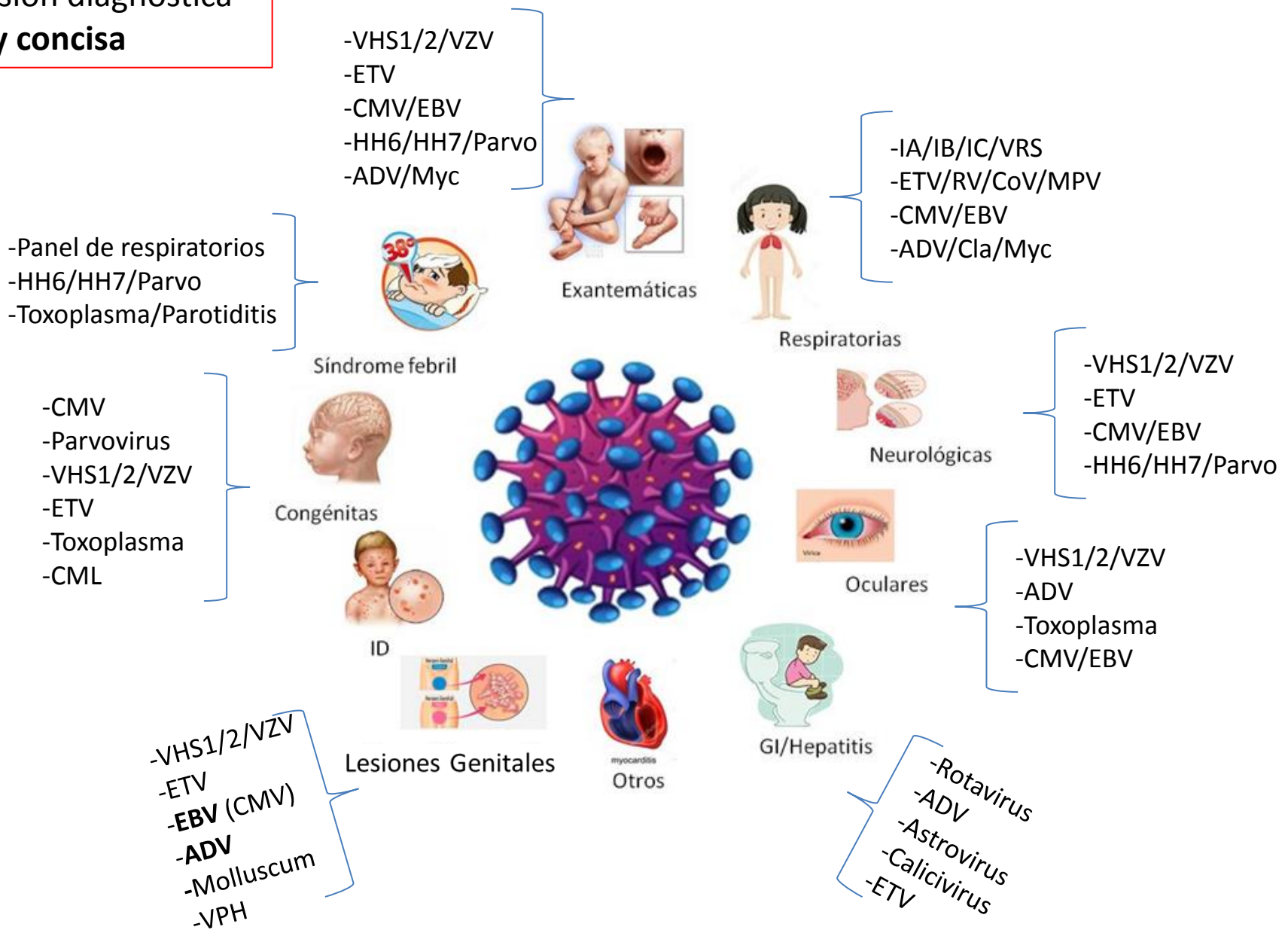


# Diagnóstico viral



# Diagnóstico sindrómico

Impresión diagnóstica clara y concisa



# Muestras para diagnóstico viral

- **Biopsias**

- Digestivas
- Cardiacas
- Cerebro, ....

- **LCR**

- **Sangre**

- Suero → serología

- **Vesículas**

- **Lágrimas**

- **Orinas**

- **Heces**

## Exudados

- Nasofaríngeos
- Faríngeos
- Nasaes
- Conjuntivales
- Endocervicales
- Vaginales,
- Uretrales .....





# Muestras para diagnóstico viral

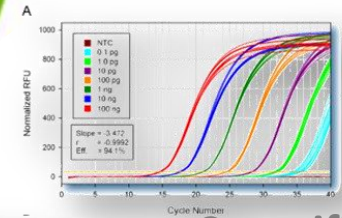
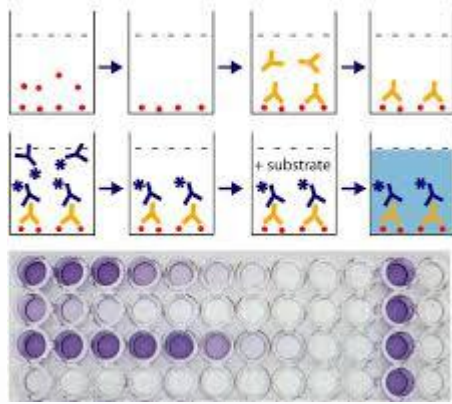
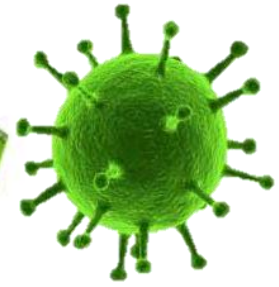
- Independientemente de la clínica:

- Exudado nasofaríngeo (MTV)
- Sangre completa (EDTA)
- Orina

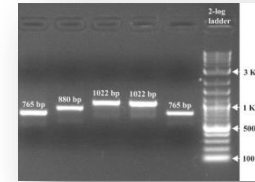


- Recogida (en **3-5** primeros días)
- Mantenimiento (4°C)
- Envío (rápido)

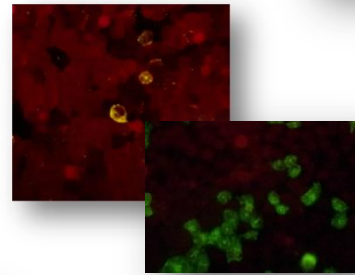
# Métodos diagnósticos



Cuantificación



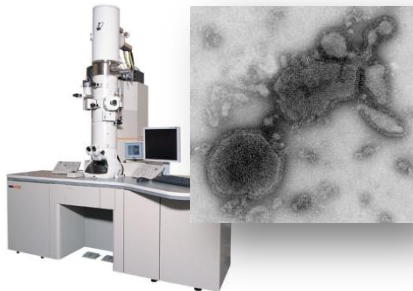
Sensibilidad



Rapidez y calidad muestra



Virus viables



Identificación

Años 30

Años 50

Años 80

Años 90

Años 2000

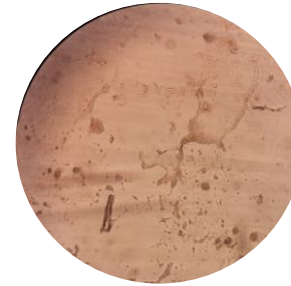
Número de muestras procesadas

Sueros pareados  
Documentación proceso

# Interpretación de resultados

- **Cultivo celular**

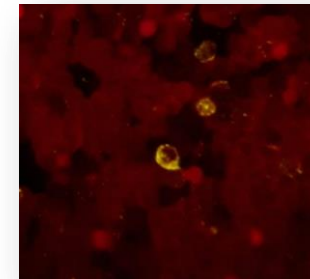
- Virus viables



**ECP Parotiditis**

- **Detección de antígeno**

- Replicación en células
- Calidad muestra

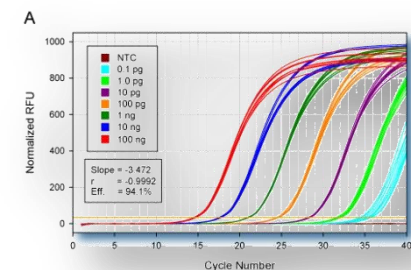


**IF VRS**

- **PCR**

- Detección genoma

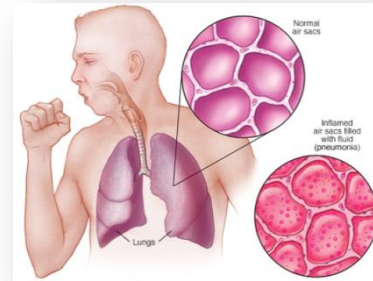
- Marcadores infección viral:
  - Caracterización molecular
  - Carga viral



# Caracterización molecular

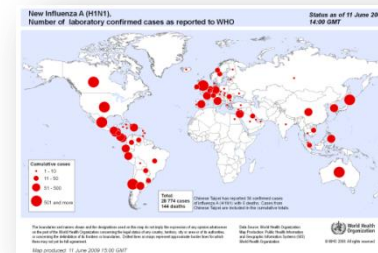
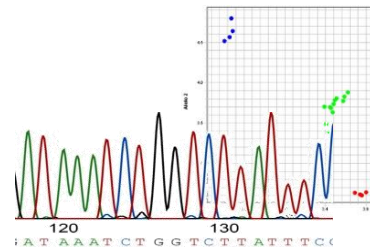
## Aporte a nivel individual

- **Gravedad**
  - IA/ADV/ETV/CoV/VRS
- **Aislamiento**
  - \*Rhinovirus/Enterovirus → algunas plataformas no distinguen\*
- **Estudio de resistencias**
  - Tratamiento → Gripe
  - Profilaxis → VRS



## Aporte a nivel poblacional

- **Carácter epidemiológico**
  - Genotipo circulante: Parotiditis, Sarampión, ETV....
  - Efectividad de vacunas
  - Brotes nosocomiales
  - ...



# Enterovirus

## Abril-October 2016/ Abril-October 2017

-Año 2016

-Pacientes: 4925

-Tasa de positivos: 10,9%

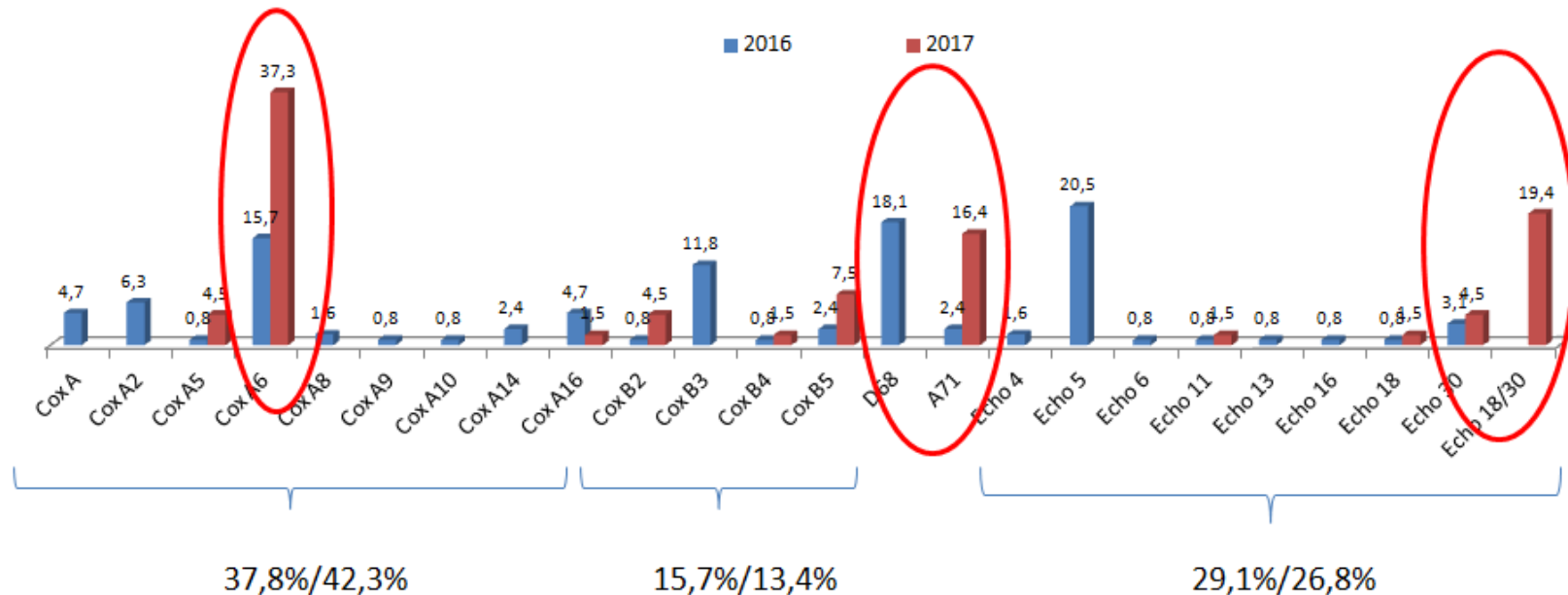
-ETV tipados: 24,3%

-Año 2017

-Pacientes: 5778

-Tasa de positivos: 9,5%

-ETV tipados: 12,3%



**D68:** 30,4% asma; 17,4% VB, 8,7% meningitis, todo niños excepto 1 (hematológico)

**A71:** clínica respiratoria; todo niños

# Carga viral

- Inherente a la técnica → Ct
- Importancia normalización → β-globina

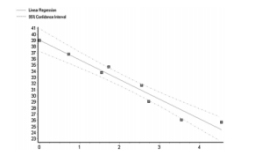
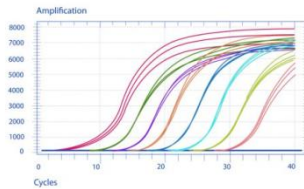


Fig. 2. Regression line obtained with the different cell concentrations tested.



log copias/10<sup>3</sup> células

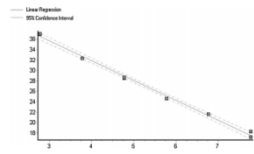
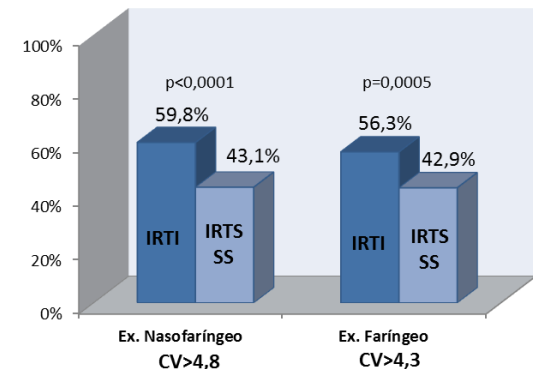
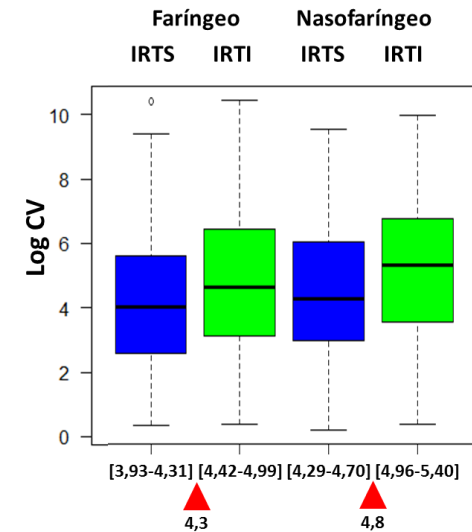


Fig. 1. Regression line obtained with the different HPV 16 plasmid concentrations tested.

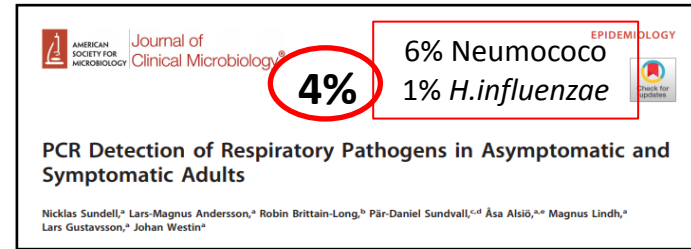
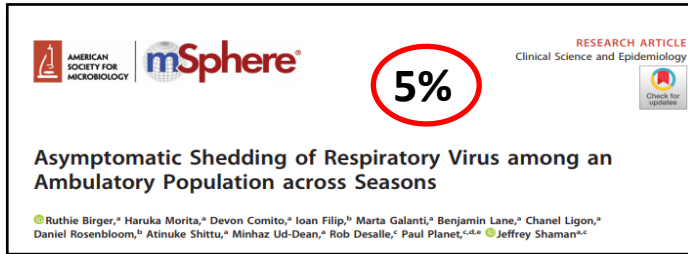
- Paciente
  - Gravedad?
  - Resistencias?
  - Valorar coinfecciones
  - Capacidad transmisión
- Laboratorio
  - Crecimiento en cultivos celulares
  - Rendimiento en estudios posteriores
    - » secuenciación o tipado

## Establecimiento de un límite clínico



# Incertidumbres

## ¿Portadores asintomáticos?



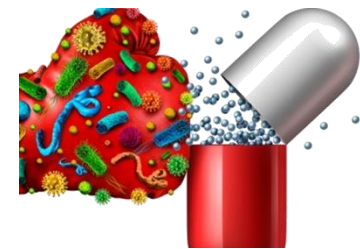
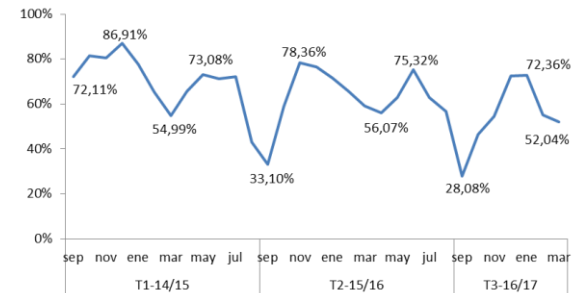
## Coinfecciones

- Varios virus
  - Papel carga viral?
    - <500 copias/1000 células
- Virus /otros microorganismos
  - Virus/bacterias
  - Virus /hongos



# Razones de realizar diagnóstico viral

- Epidemiología
- Identificar patología – virus
  - Reforzar que es un virus
  - Disminuir ansiedad de los familiares
  - Uso racional de los antibióticos

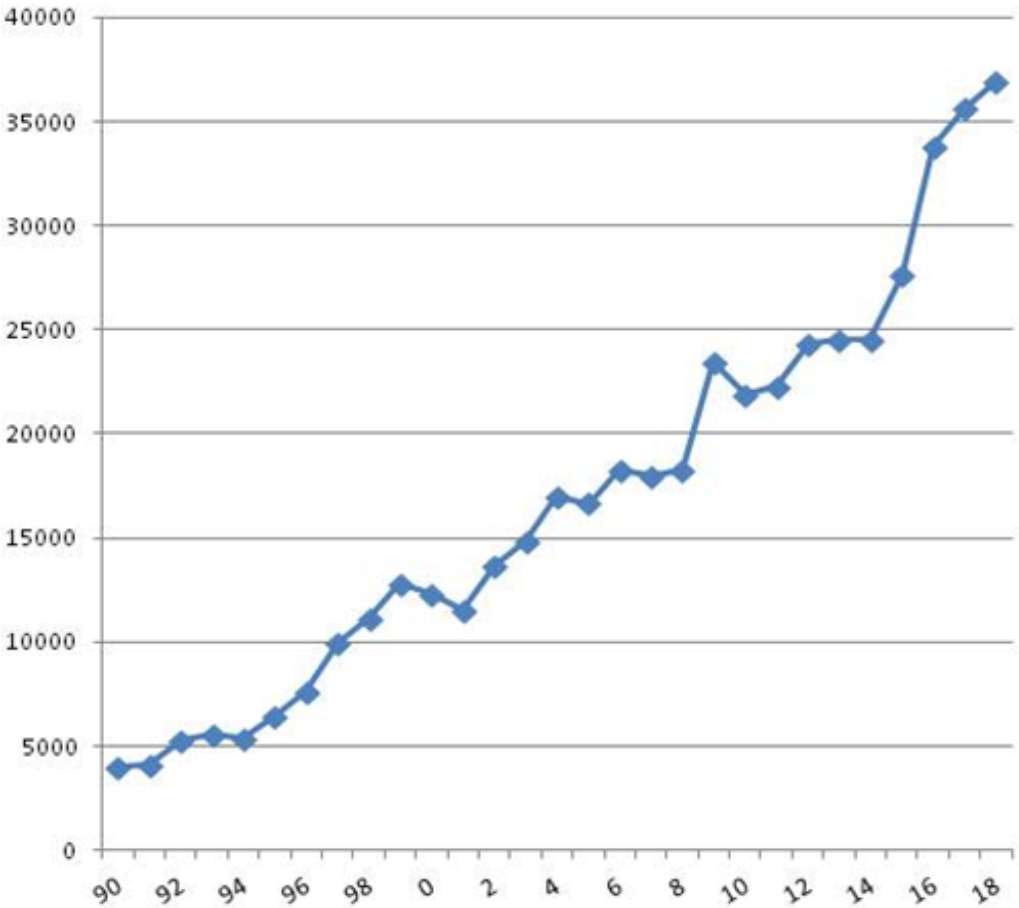




# Laboratorio al servicio del clínico

- Resultados que puedan resolver situaciones:
  - Alta o corta/observación
  - No pruebas complementarias
    - Gasto
    - Pediátricos
  - Menos tiempo ingreso
  - Aislamiento/no aislamiento
  - Antivirales
    - Profilaxis
    - Tratamiento
  - No uso antibióticos innecesarios
    - Gasto
    - Resistencias
    - Efectos adversos



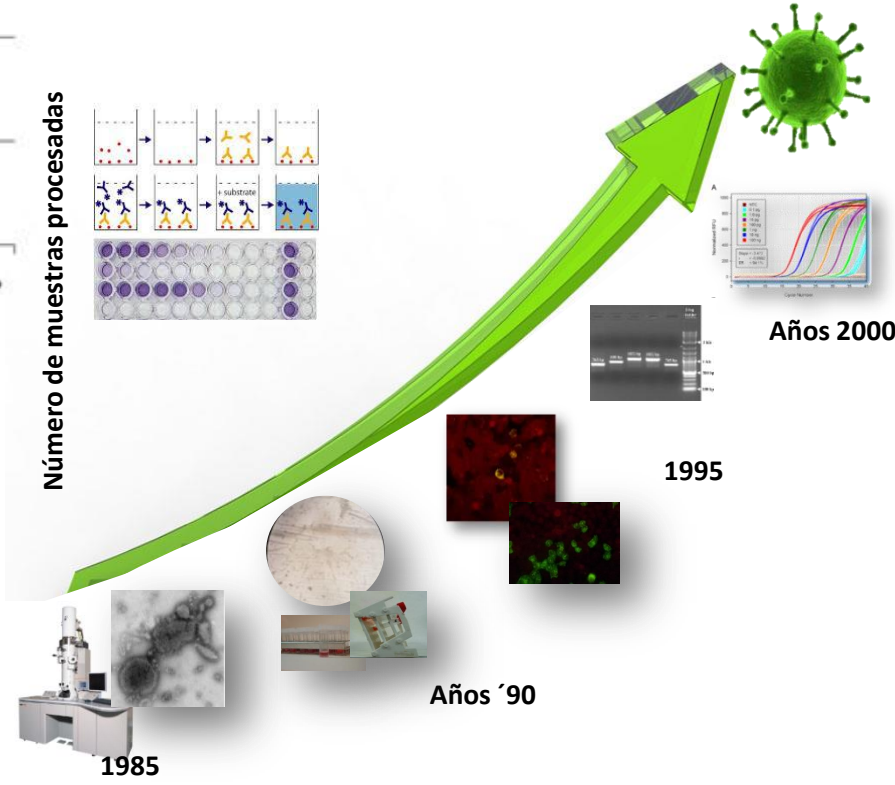
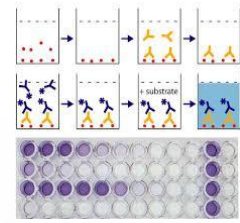


**Automatización e información**

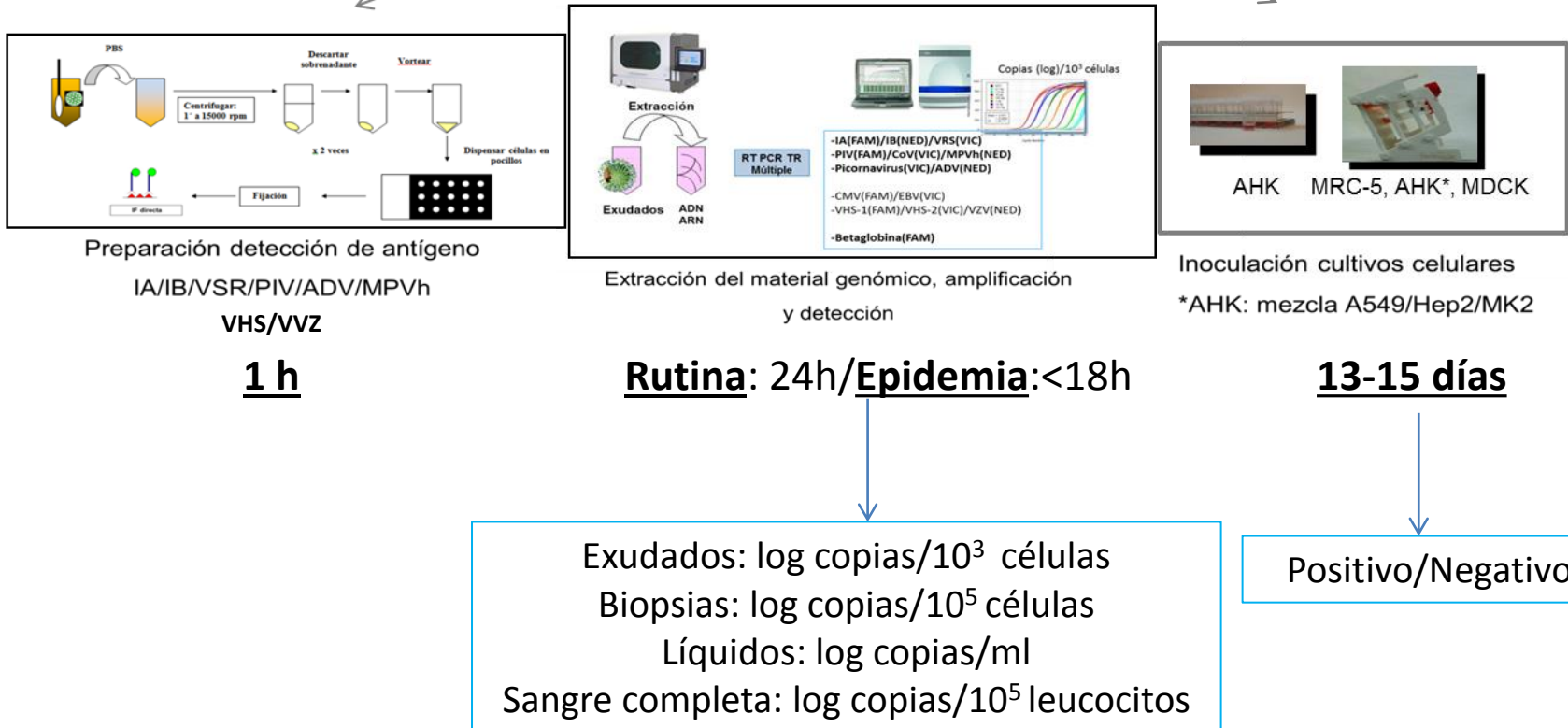
Volumen  
Rapidez  
Seguridad



Número de muestras procesadas



# Resultados del laboratorio



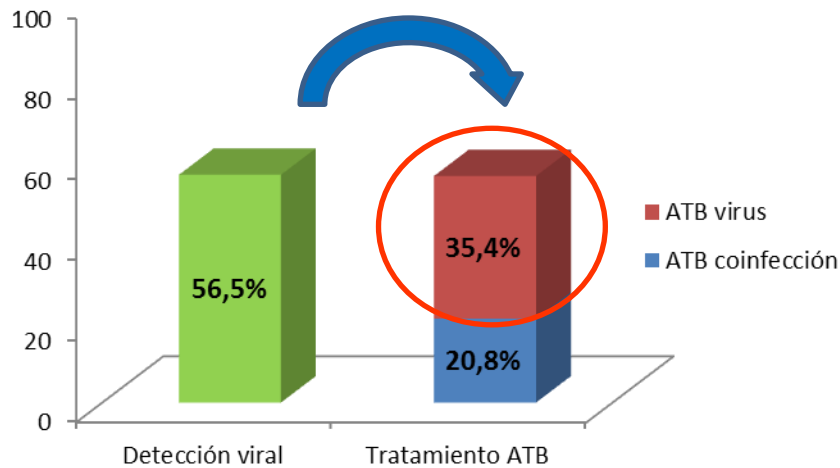
# Diagnóstico viral en Urgencias generales / Urgencias pediátricas: implicaciones en el tratamiento antibiótico

Octubre de 2018 - Enero de 2019

- 389 muestras respiratorias
- 389 pacientes (64,3±18,3 años)

Detección viral: 174 (44,7%)

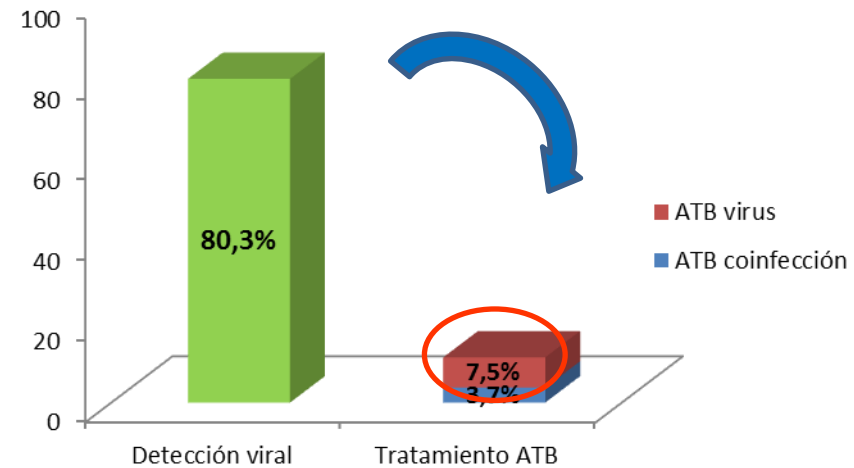
-Historias revisadas: 85



- 192 muestras respiratorias
- 110 niños

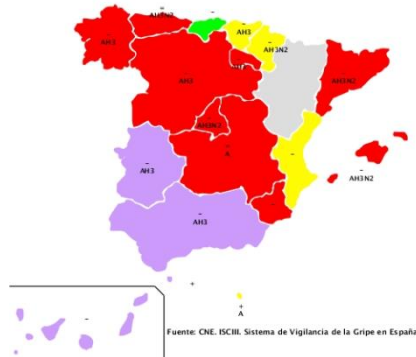
Detección viral: 150 (78,1%)

-Historias revisadas: 66



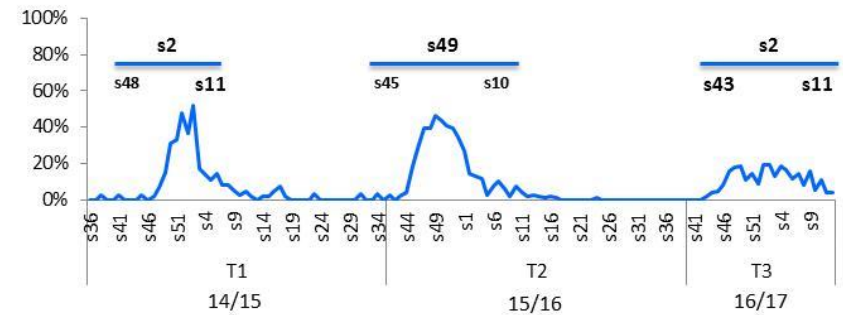
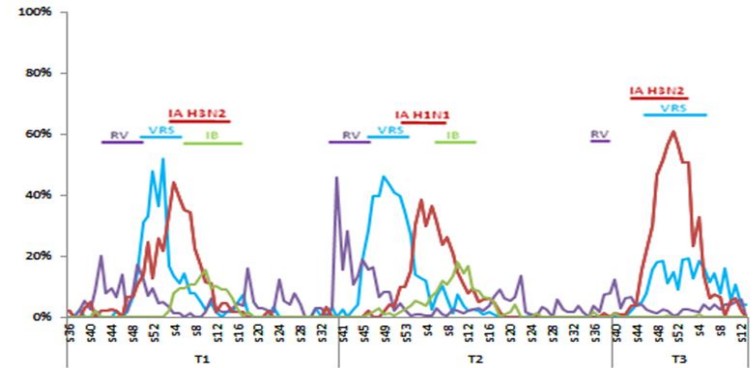
# Sistema de vigilancia epidemiológica

- Red Gripe (1996)



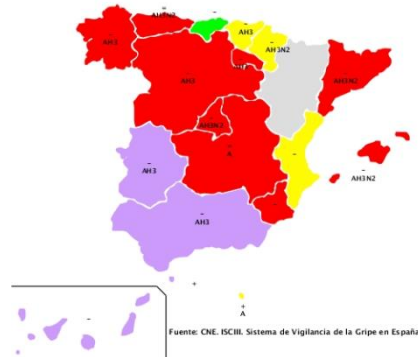
- Vigilancia no centinela **VRS** (2006-07)
  - 75% de los laboratorios de la red

- Vigilancia de VVZ y gastrointestinales
- Erradicación Sarampión
- Ampliar a otros virus???
  - Adenovirus
  - CoxA6 (*Ezceca Coxsackium*) → onicomadesis
  - ETVD68, A71...

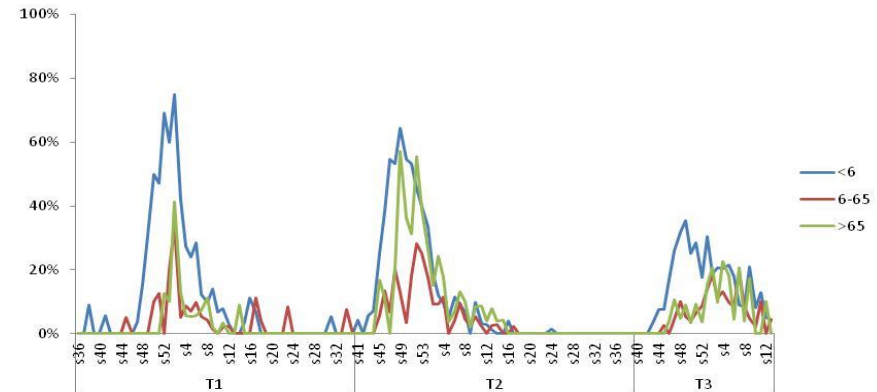
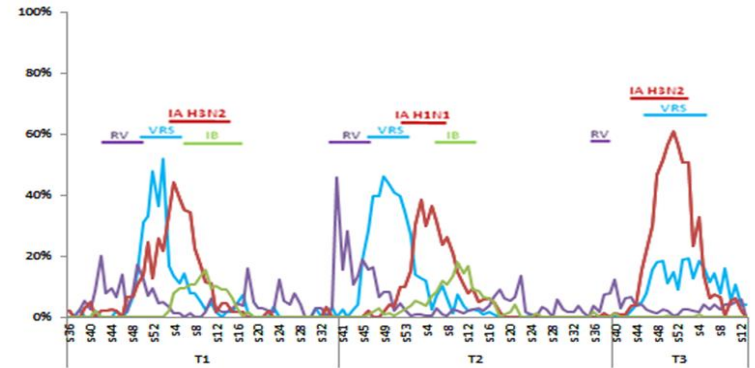


# Sistema de vigilancia epidemiológica

- Red Gripe (1996)

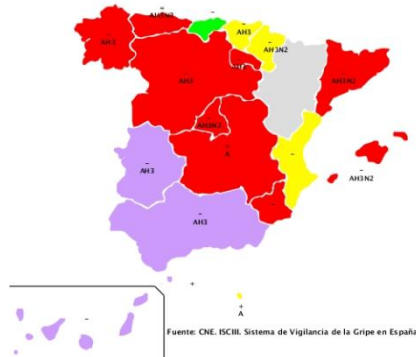


- Vigilancia no centinela **VRS** (2006-07)
  - 75% de los laboratorios de la red
- Vigilancia de VVZ y gastrointestinales
- Erradicación Sarampión
- Ampliar a otros virus???
  - Adenovirus
  - CoxA6 (*Ezceca Coxsackium*) → onicomadesis
  - ETVD68, A71...



# Sistema de vigilancia epidemiológica

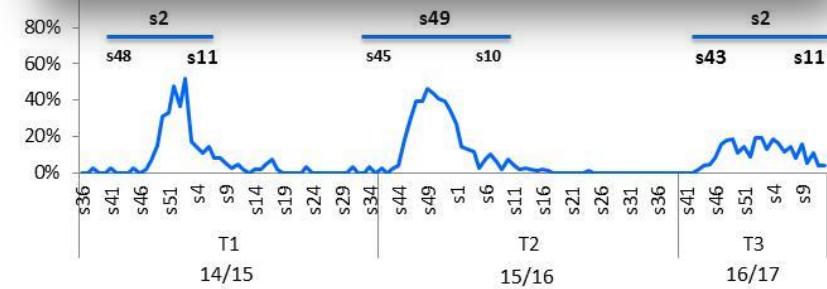
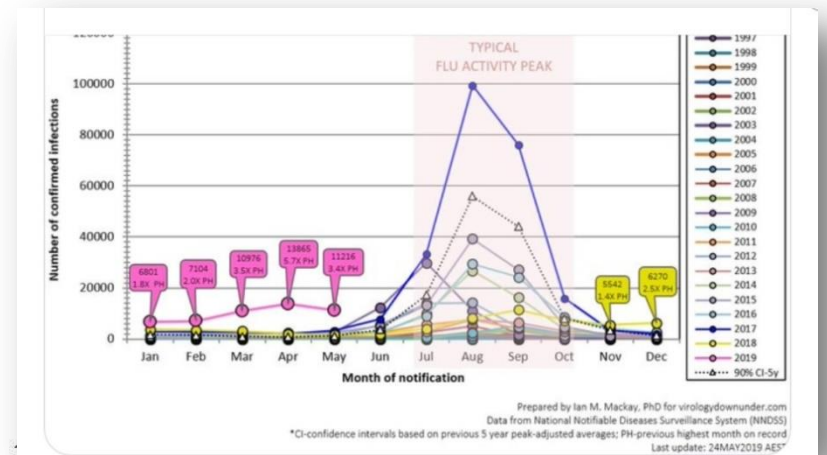
- Red Gripe (1996)



- Vigilancia no centinela **VRS** (2006-07)
  - 75% de los laboratorios de la red

- Vigilancia de VVZ y gastrointestinales
- Erradicación Sarampión
- Ampliar a otros virus???

- Adenovirus
- CoxA6 (*Ezccema Coxsackium*) → onicomadesis
- ETVD68, A71...



Measles outbreaks in Europe 

Last updated: 10 May 2019

**Highest numbers** Romania, France, Poland and Lithuania

**3789 cases** from Jan-Mar 2019

**Vaccination coverage** is below 95% in most countries

## Caso clínico 3

- 18 meses, niño
- Esloveno, vive en Inglaterra
- Acude a guardería/madre VHS labial días previos
- Enfermedades previas:
  - No ha pasado la varicela
  - Dermatitis atópica
- Vacunas al día ( no VVZ)
- **Urgencias:**
  - lesiones cutáneas pruriginosas
    - primero en manos y pies :
      - extendiendo hasta tronco y cara.
      - vesículas-pústulas y costras negruzcas
- Aciclovir oral

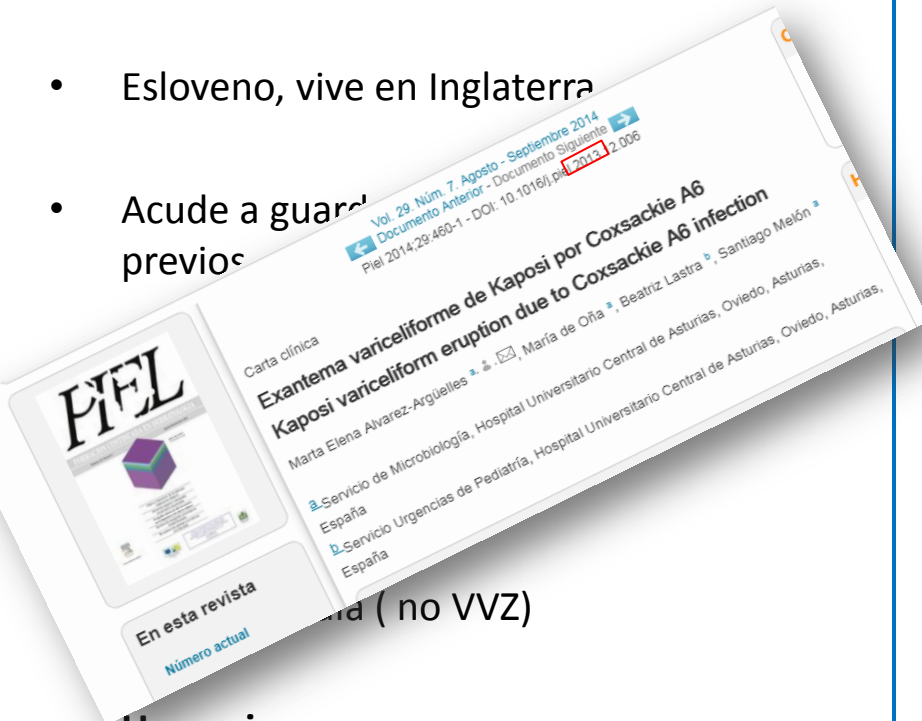
## Caso clínico 4

- 11 años, niña
- Fiebre y malestar general 24h → UPED Hospital Carmen y Severo Ochoa
- Vuelve UPED a los 4 días → Fiebre, astenia y orina oscura
- Traslado HUCA(helicoptero) → Shock séptico
  - Leve exantema eritematoso
  - Conjuntiva hiperémica
- Tto ceftriaxona
- Inicia dolor abdominal, postración, fiebre e hipotensa, aumento RFA, **PCT: 9.94**, HB: 9.5/ 72.000 plaquetas
- Inflamación intestinal, esplenomegalia, distensión gástrica y esofágica, derrame pleural, multiples infiltrados pulmonares.....
- Intervención Qx Urgente



## Caso clínico 3

- 18 meses, varón
- Esloveno, vive en Inglaterra
- Acude a guarderías previas



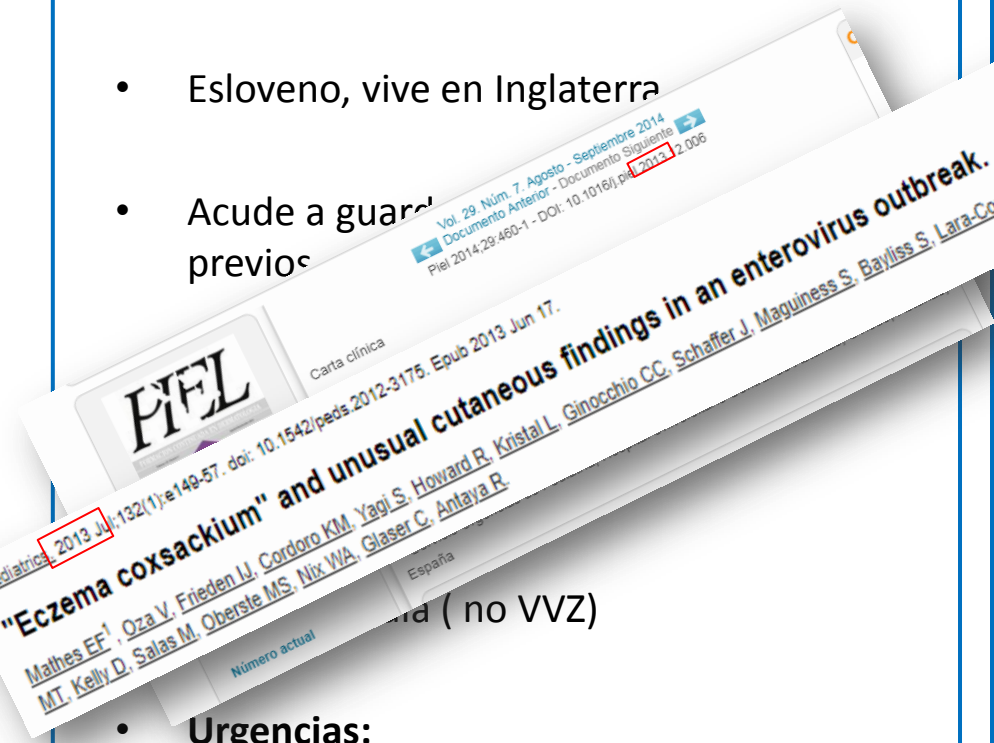
- **Urgencias:**
  - lesiones cutáneas pruriginosas
    - primero en manos y pies :
    - extendiendo hasta tronco y cara.
    - vesículas-pústulas y costras negruzcas
- Aciclovir oral
- **ONICOMADESIS**

## Caso clínico 4

- 11 años, niña
- Fiebre y malestar general 24h → UPED Hospital Carmen y Severo Ochoa
- Vuelve UPED a los 4 días → Fiebre, astenia y orina oscura
- Traslado HUCA(helicoptero) → Shock séptico
  - Leve exantema eritematoso
  - Conjuntiva hiperémica
- Tto ceftriaxona
- Inicia dolor abdominal, postración, fiebre e hipotensa, aumento RFA, **PCT: 9.94**, HB: 9.5/ 72.000 plaquetas
- Inflamación intestinal, esplenomegalia, distensión gástrica y esofágica, derrame pleural, multiples infiltrados pulmonares.....
- Intervención Qx Urgente

## Caso clínico 3

- 18 meses, varón
- Esloveno, vive en Inglaterra
- Acude a guarderías previas



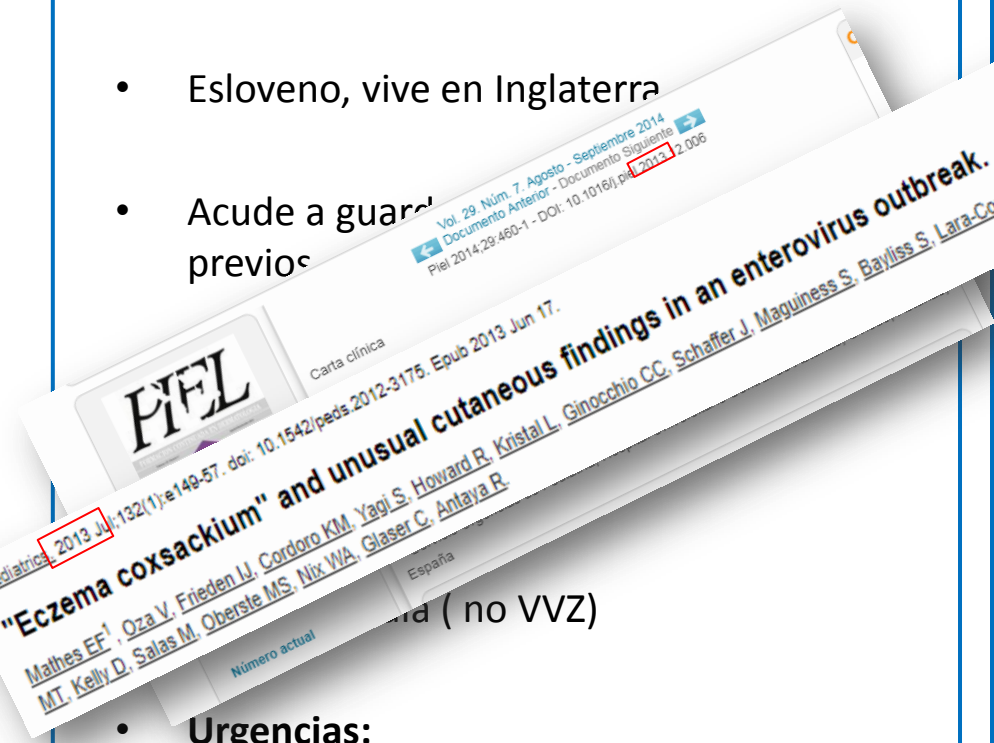
- **Urgencias:**
  - lesiones cutáneas pruriginosas
    - primero en manos y pies :
    - extendiendo hasta tronco y cara.
    - vesículas-pústulas y costras negruzcas
- Aciclovir oral
- **ONICOMADESIS**

## Caso clínico 4

- 11 años, niña
- Fiebre y malestar general 24h → UPED Hospital Carmen y Severo Ochoa
- Vuelve UPED a los 4 días → Fiebre, astenia y orina oscura
- Traslado HUCA(helicoptero) → Shock séptico
  - Leve exantema eritematoso
  - Conjuntiva hiperémica
- Tto ceftriaxona
- Inicia dolor abdominal, postración, fiebre e hipotensa, aumento RFA, **PCT: 9.94**, HB: 9.5/ 72.000 plaquetas
- Inflamación intestinal, esplenomegalia, distensión gástrica y esofágica, derrame pleural, multiples infiltrados pulmonares.....
- Intervención Qx Urgente

## Caso clínico 3

- 18 meses, varón
- Esloveno, vive en Inglaterra
- Acude a guarderías previas



- **Urgencias:**
  - lesiones cutáneas pruriginosas
    - primero en manos y pies :
    - extendiendo hasta tronco y cara.
    - vesículas-pústulas y costras negruzcas
- Aciclovir oral
- **ONICOMADESIS**

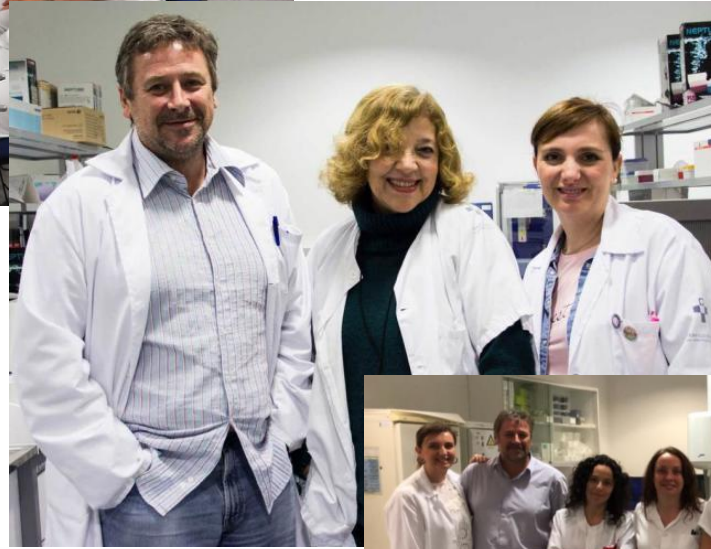
## Caso clínico 4

- 11 años, niña
- Fiebre y malestar general 24h → UPED Hospital Carmen y Severo Ochoa
- Vuelve UPED a los 4 días → Fiebre, astenia y orina oscura
- Traslado HUCA (helicoptero) → Shock séptico
  - Leve exantema eritematoso
  - Conjuntiva hiperémica
- Tto ceftriaxona
- Inicia dolor abdominal, postración, fiebre e hipotensa, aumento RFA, **PCT: 9.94**, HB: 9.5/ 72.000 plaquetas
- Inflamación intestinal, esplenomegalia, distensión gástrica y esofágica, derrame pleural, multiples infiltrados pulmonares.....
- Intervención Qx Urgente

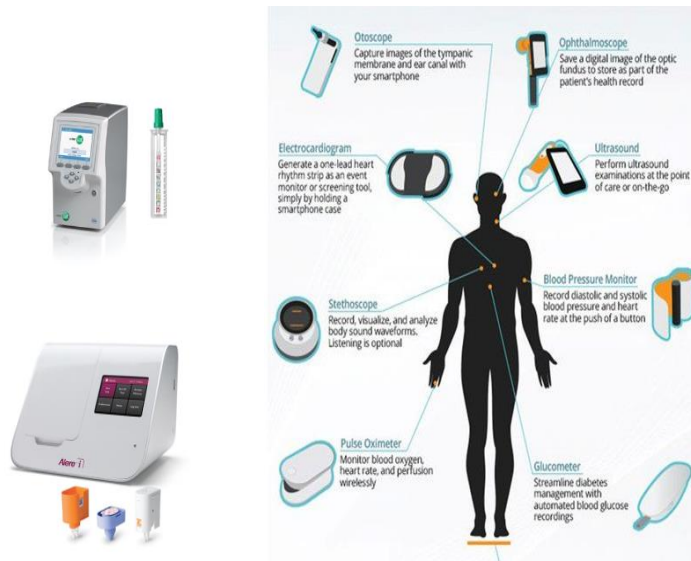
**Parvovirus**



**Gracias!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!**



# Point of care



- Rápido y Sencillo
- Número limitado de muestras
- Información limitada y caro
- En el laboratorio
- Muestra para completar diagnóstico
- Ojo con la toma de decisiones

# Respuesta del laboratorio



75873 (Busca Microbiología)



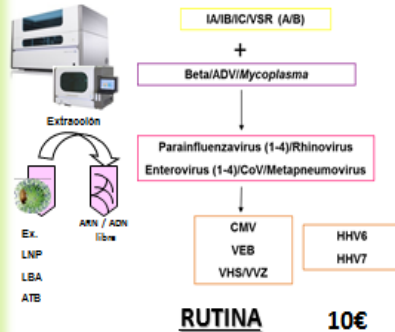
**IA/IB** 20€

**VRS** 20€

-Sensibilidad 75%→25%  
-30-45 minutos



**Contactar Virología:**  
**38720 (38506/36771/38507)**



Lunes a viernes:  
-9:30→14:00  
-2:30→19:00  
**-18:30→22:00 (según necesidades)**

Domingos→ en epidemia  
-11:00→14:00/15:00

## Automatización e información



Volumen  
Rapidez  
Seguridad



## Respuesta panel completo:

- Normal: 24 h (excepto fines semana)
- Epidemia: <18h (incluido fines de semana)

## Coste:

11.500 peticiones x 10€→111.500€

