

## UTILIDAD DEL TEST RÁPIDO DE DETECCIÓN DE ANTÍGENO ESTREPTOCÓCICO (TRDA) EN EL ABORDAJE DE LA FARINGOAMIGDALITIS AGUDA EN PEDIATRÍA.

García Vera C. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Utilidad del test rápido de detección de antígeno estreptocócico (TRDA) en el abordaje de la faringoamigdalitis aguda en pediatría. Enero 2014. [Disponible en: <http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido> ]

### INTRODUCCIÓN

La faringoamigdalitis es, sin duda, una de las principales entidades dentro de los procesos infecciosos en la infancia. Entre ellas, las producidas por *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico del grupo A (SBGA), son de especial importancia porque serían prácticamente las únicas susceptibles de ser tratadas con antibióticos. Esta cuestión es debatida en la actualidad ya que dos guías de práctica clínica (NICE y SIGN)<sup>1,2</sup> consideran innecesario tratarlas, salvo que produzcan una afectación importante del estado del paciente, mientras que el resto de guías de práctica clínica recientes basadas en la evidencia sobre este tema (hasta 8), prefieren hacer un diagnóstico etiológico, precisamente para reconocer las faringoamigdalitis estreptocócicas (FAS) dentro del total de faringoamigdalitis y tratarlas con antimicrobianos<sup>3-10</sup>.

En nuestro país, unos 16 millones de consultas médicas anuales en toda la población serían por odinofagia en general, siendo un 20% del total de las consultas pediátricas y dando cuenta del 55% del total de prescripciones antibióticas en este grupo de edad<sup>11</sup>. Múltiples publicaciones han demostrado la falta de adecuación del tratamiento antibiótico en la faringoamigdalitis, con unas tasas excesivas de utilización. Un reciente metaanálisis establece que la etiología de la faringitis en países desarrollados sería por SBGA en un 37% de casos (IC 95%: 32% a 43%; 14 estudios, n = 68.731 niños) en niños menores de 18 años, y en un 24% (IC 95% 21 a 26%; 3 estudios, n = 964 niños) en niños menores de 5 años. Pero hay que considerar que en estas cifras está incluida la posibilidad de que se trate de niños portadores del germen (12% de niños sanos [IC 95% 9 a 14%], 18 estudios, n = 9.662 niños; 4% en menores de 5 años [IC 95% 1 a 7%], 4 estudios, n = 1.036 niños), de manera que aunque se detecte en amígdalas no necesariamente ha de ser el responsable del cuadro clínico<sup>12</sup>. Así pues, la gran mayoría de faringoamigdalitis en la infancia van a ser de etiología vírica y solo precisarán tratamiento sintomático.

## JUSTIFICACIÓN

Si hay que tratar con antibiótico solamente las FAS, será importante precisar su diagnóstico. Contamos para ello con datos clínicos y pruebas analíticas. Hay que saber que la clínica y los datos de la exploración física nos van a aportar muy poco para separar las FAS del resto. Ningún síntoma aislado, ni siquiera la presencia de pus en la amígdala, ofrece un cociente de probabilidad positivo como para superar un 50% de probabilidad de FAS. Incluso las escalas de predicción clínica (las más utilizadas son las de Centor y McIsaac –esta última añade un punto más, por la edad, a la anterior-), y como puede comprobarse en la tabla siguiente, solamente ofrecen una aproximación al diagnóstico (cumpliendo el máximo de puntuaciones solamente un 62% serán auténticas FAS). La utilidad de éstas debería ser, por tanto, seleccionar a los pacientes a los que luego apliquemos pruebas diagnósticas.

McIsaac *Score	Total faringitis n (%)	SBGA (+) n (%)
0	42 (2)	3 (7)
1	200 (11)	37 (19)
2	576 (31)	118 (20)
3	552 (30)	162 (29)
4	365 (20)	163 (45)
5	113 (6)	70 (62)

\*1 ó 0 puntos si presencia/ausencia, respectivamente, de los siguientes ítem: edad entre 3 y 15 años, fiebre  $>38^{\circ}$ , adenopatía subángulomandibular protuyente, inflamación o exudado amigdalario, ausencia de tos<sup>13</sup>.

## DIAGNÓSTICO Y PRUEBA A ESTUDIO

### TRDA frente a cultivo tradicional

Por todo lo expuesto se hace necesario disponer de herramientas que precisen más el diagnóstico. Disponemos en la actualidad fundamentalmente de dos: los TRDA y el cultivo tradicional (ya hay disponible alguna otra opción

basada en biología molecular pero son todavía caras y tardan un mínimo de 1 hora en ofrecer el resultado).

Para la confirmación diagnóstica se sigue utilizando como “gold standar” (patrón oro), el cultivo tradicional de muestra obtenida mediante hisopado de amígdala y faringe posterior. Su resultado se puede demorar hasta 48 horas (si es positivo puede detectarse crecimiento bacteriano a partir de las 18 horas, pero la negatividad no puede confirmarse hasta transcurridas 48), y tiene como ventajas el que nos facilita poder conocer el antibiograma (fundamentalmente para valorar la resistencia a macrólidos, ya que no hay *S.pyogenes* resistentes a penicilina) y el que puede permitir distinguir entre distintos *Streptococcus*  $\beta$ -hemolíticos (los de grupo C y G suponen hasta un 15% de FAS en adultos, pero menos de un 5% en niños) u otras bacterias. Con todo, todavía no hay un método estandarizado de forma internacional para la investigación mediante cultivo de *S.pyogenes*, y no son siempre los mismos medios de cultivo o de toma de muestras los utilizados por los distintos laboratorios.

Desde los años 1980, se han ido desarrollando TRDA basados en la detección del antígeno carbohidrato específico de la pared celular de *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico exclusivamente del grupo A. Los primeros utilizaron técnicas de coagulación y aglutinación con partículas de latex y ofrecieron una buena especificidad (90-99%), pero una insuficiente sensibilidad (75-90%). Posteriormente se desarrollan otros basados en técnicas de enzimoimmunoanálisis, e incluso los más recientes basados en inmunoanálisis óptico presentan una precisión diagnóstica muy próxima a la del cultivo (84 a 99% de sensibilidad y 95 a 99% de especificidad), además de disponer del resultado en plazos ahora muy cortos (5-10 minutos)<sup>14</sup>. Asimismo, los costes se han reducido mucho, y en este momento (diciembre 2013) los últimos de inmunoanálisis óptico, cuestan a precio de mercado 2,67 € cada test<sup>15</sup>.

### **Utilidad de los más recientes TRDA**

De las 10 guías de práctica clínica basadas en la evidencia disponibles sobre faringoamigdalitis en la infancia en los últimos años, dos no se plantean realizar diagnóstico etiológico y recomiendan tratar solo aquellas en las que preocupe al facultativo el estado del paciente, las 8 restantes recomiendan hacer diagnóstico etiológico en busca de aislar las FAS para tratarlas con antibiótico. Cinco de éstas recomiendan TRDA y 3 recomiendan cultivo tradicional (puede observarse en la tabla a continuación que se trata de las menos recientes).

Criterios	N.Z. 2006	Br.Col. 2007	Finland . 2007	ICSI 2013	AHA 2008	NICE 2008	Alber. 2008	Michg. 2009	SIGN 2010	IDSA 2012
Expl. clínica	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Centor	+	-*	-	-	-	+	-	-*	+	-
Mclsaac	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TRDA	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+
Cultivo	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+

\* Aplican sus propios criterios clínicos para preseleccionar los pacientes a los que realizan TRDA o cultivo

(N.Z. = Nueva Zelanda ; Br.Col. = British Columbia; Finland. = Finlandesa; ICSI = Institute for Clinical Systems Improvement; AHA = American Heart Association Rheumatic Fever; NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence; Alber. = Alberta; Michg. = Michigan; SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network; IDSA = Infectious Diseases Society of America; TRDA = test rápido de detección de antígeno.

Para evitar resultados erróneos es esencial realizar bien la técnica de hisopado, ya que a una mala recogida se pueden atribuir la mayoría de falsos negativos en la prueba. Está demostrado que la cantidad de antígeno condiciona más los resultados del TRDA que los del cultivo tradicional. El volumen de antígeno recogido importa. La recomendación es que se realice un toque en cada amígdala con giro del hisopo de 180° y un tercero en faringe posterior con la misma maniobra. Es importante evitar el contacto con mucosa bucal y lingual y con la saliva. Bien realizada la toma, la sensibilidad y especificidad de los más recientes TRDA (84 a 99% y 95 a 99% respectivamente) son suficientes como para recomendar su amplia utilización. En la mayoría de guías que proponen su uso, se añade la obligatoriedad de realizar cultivo de confirmación en los casos de TRDA negativo, pero la más reciente del ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement, EEUU 2013)<sup>3</sup> ya no ve necesaria la realización de cultivo tradicional en los casos de TRDA negativo y recomienda realizar exclusivamente el test en la consulta.

### Valoración económica

Establecida ya la importancia de hacer un diagnóstico etiológico (la clínica hemos visto que nos llevaría a equivocarnos casi en la mitad de los casos), para recomendar la utilización de uno u otro test diagnóstico, es esencial disponer de estudios que incluyan la valoración económica (estudios de coste-efectividad principalmente).

En 2006 en EEUU se publica un estudio de coste-efectividad que concluye que la opción de no tratamiento en faringitis en niños, era la de más baja morbilidad, pero sus costes comparativamente mayores estaban fundamentalmente en las pérdidas de horas de trabajo de los padres. Pero antes de recomendar la opción de no tratar frente a tratar en las FAS, aclara que son necesarias estimaciones precisas del riesgo de desarrollar fiebre reumática y absceso periamigdalino en cada población. Con todo, la pauta de mejor coste-utilidad en este estudio es la que recomienda test de detección rápido y posterior tratamiento si se confirma como estreptocócica<sup>16</sup>.

No obstante, disponemos de un estudio de calidad realizado desde la perspectiva de nuestro sistema sanitario (Sistema Nacional de Salud español) y publicado en 2011<sup>15</sup>, que analizando 6 diferentes estrategias de abordaje de la faringitis pediátrica (tratar con antibiótico todo, tratar en función de una escala clínica, TRDA a todos, TRDA a todos más cultivo en los negativos, cultivo a todos, y TRDA tras cribado mediante escala clínica -test de Centor  $\geq 3$ -) concluye que las 2 últimas estrategias son más efectivas y menos costosas que las 4 primeras. El coste promedio por paciente para la estrategia de cultivo a todos fue de 86,04 € mientras que para la de TRDA tras score clínico fue de 48,78 €. La estrategia más efectiva fue el cultivo a todos, pero la más coste-efectiva fue la realización del TRDA tras cribado mediante test de Centor. Hay que señalar que no se analiza la opción de realizar cultivo tradicional tras cribado mediante escala clínica, pero con un TRDA de buena sensibilidad y especificidad y al coste económico antes mencionado (2,67 € por cada TRDA frente a 5,43 € por cada cultivo tradicional), parece improbable que esta opción supere en coste-efectividad a la de TRDA tras cribado.

Expuestas las ventajas que supondría la utilización de un TRDA en el diagnóstico de la FAS conviene precisar en qué situaciones no debería de ser utilizado:

1. Alta sospecha de infección viral: a pesar de cumplir alguno de los criterios de Centor/McIsaac se detectan síntomas o signos claros de infección viral (tos, mucosidad, ronquera, vesículas en el paladar y en pilares anteriores,...)
2. Paciente que haya recibido antibioterapia en los días previos (¿hasta un mes?). Los restos bacterianos en faringe tras un tratamiento previo pueden tener cantidad importante de antígeno carbohidratado y producirse un falso positivo.
3. Paciente inmunodeprimido (tratamiento en todos los casos)
4. Paciente con historia de fiebre reumática (tratar siempre)
5. Contexto de brote comunitario por SBGA

6. Faringitis crónica (validez menor del test)
7. Menores de 4 años, salvo que exista algún criterio suplementario que sugiera infección estreptocócica (ambiente epidémico, exantema escarlatiniforme, petequias en paladar, lengua aframbuesada,...)

## CONCLUSIONES

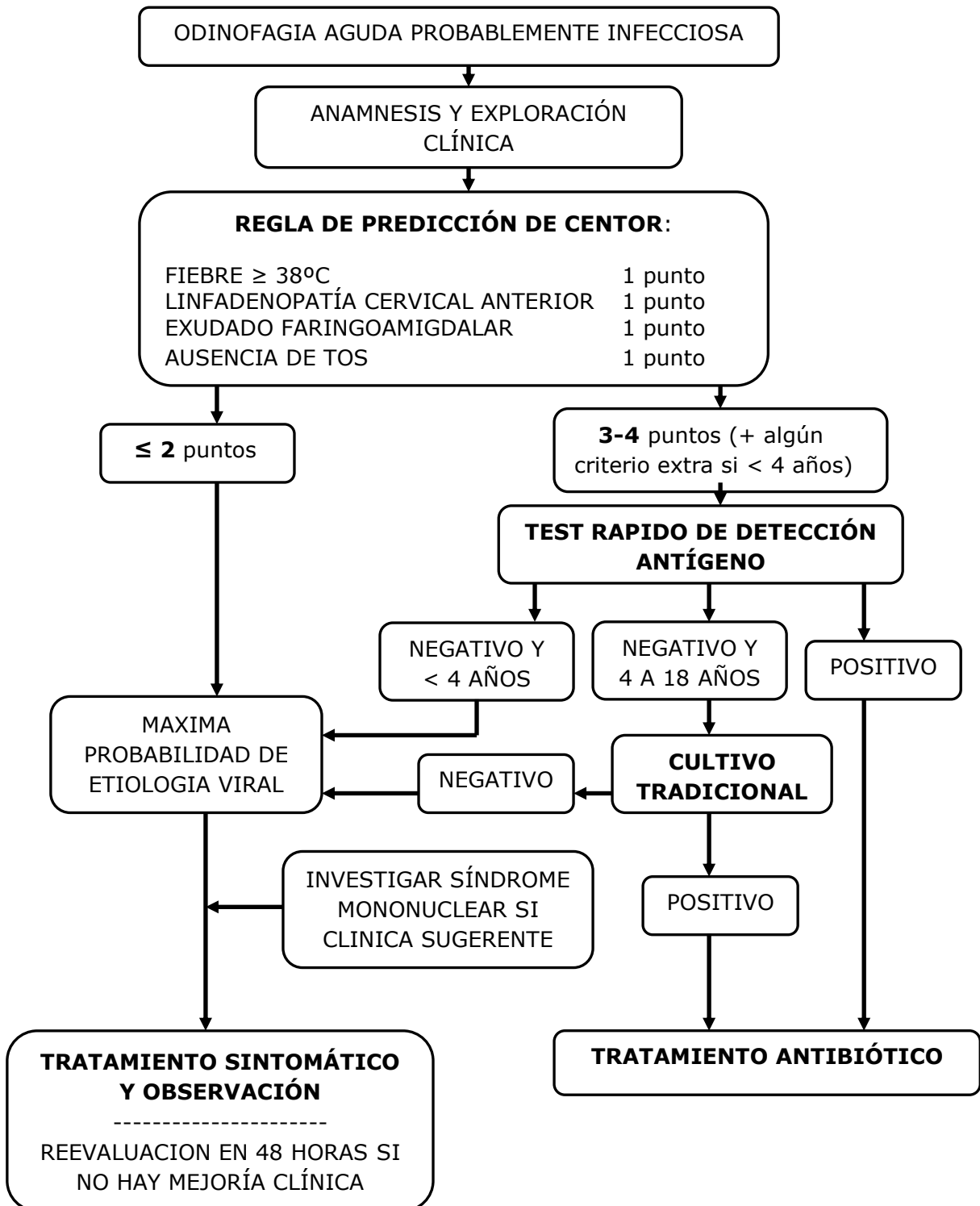
Por todo lo expuesto y siguiendo la propuesta de la mayoría de guías de práctica clínica basadas en la evidencia, parece clara la recomendación de que en nuestro medio se confirme siempre la etiología por SBGA en la faringoamigdalitis en la infancia y solo se instaure tratamiento antibiótico cuando se haya obtenido dicha confirmación (con la excepción de que no se disponga de TRDA, o este haya sido negativo, y a la espera del resultado del cultivo el estado del paciente preocupe al facultativo).

Resulta evidente que por precisión diagnóstica, coste-efectividad, inmediatez del resultado y aplicabilidad en el primer estamento de atención pediátrica, los modernos TRDA (inmunoanálisis óptico) deberían ser parte de la dotación habitual de material en la consulta de pediatría de atención primaria, siempre que los profesionales que tomen la muestra, realicen el test y lo interpreten, hayan sido adecuadamente formados.

Asimismo, la aplicación del TRDA debería hacerse solamente a pacientes que cumplan unos criterios clínicos mínimos que hagan probable el diagnóstico de FAS (mínimo de 3 puntos en la escala de Centor o de McIsaac en mayores de tres años y algún criterio extra en menores de esta edad)

## PROPUESTA DE ALGORITMO DE ACTUACIÓN

Por lo expuesto anteriormente se propone abordar la faringoamigdalitis pediátrica según el siguiente algoritmo



## APÉNDICE

Cuestionario previo a la incorporación de una prueba diagnóstica a la práctica clínica<sup>17,18</sup> aplicado a este test:

1. *¿Se puede realizar la prueba de forma confiable?*

Con el adiestramiento debido del personal médico o de enfermería parece una prueba de sencilla aplicación. Hay suficientes estudios, la mayoría en el ámbito de la atención primaria, que dan cuenta de la sensibilidad y especificidad de los últimos TRDA. La recomendación de realizar cultivo cuando en niños > de 3 años con 3-4 criterios de Centor y TRDA negativo completa la carencia en sensibilidad del test. Hay datos de que la cantidad de inóculo en el hisopado cuenta a la hora de lograr la positividad del test lo que hace necesario una correcta técnica de toma de muestra.

2. *¿Se ha evaluado la prueba en una población apropiada?*

La lista de estudios sobre TRDA tanto en la edad adulta como en pediatría es muy larga. Hay suficientes estudios en la edad pediátrica y en el ámbito de la pediatría de atención primaria, como para asumir sus conclusiones como previsiblemente válidas para la población media de nuestro país. Incluso el test ha sido evaluado en función de diferente prevalencia y de todas las puntuaciones en las escalas de predicción clínica.

3. *¿Se usó un patrón oro como referencia para evaluar la prueba?*

Siempre se compara con el cultivo tradicional. Las limitaciones en este punto están no tanto en que se ha comparado con el patrón oro (se ha hecho correctamente) sino en los problemas de falta de consenso a nivel internacional sobre la técnica concreta y medios estandarizados para la realización unificada de cultivos de muestras faringoamigdalares que investigue SBGA. Es decir, no están correctamente definidas las características de este patrón oro para asegurar la comparabilidad de los estudios.

4. *¿Se eligió un punto de corte apropiado para optimizar sensibilidad y especificidad?*

Es una prueba de un resultado dicotómico (positivo o negativo), en función de la impregnación de barras o símbolos consecuencia de la reacción detectada por inmunoanálisis óptico ante la presencia de antígeno carbohidratado específico del SBGA. Por tanto, el resultado de la prueba en



un sentido o en otro, determinado por la técnica no parece condicionado por el punto de corte.

5. *¿Cuál es el cociente de probabilidad positivo y negativo?*

En global, y según datos de un metaanálisis sobre los más recientes estudios acerca de TRDA (2000 a 2009, 24 estudios)<sup>19</sup>, tanto para adultos como para niños, el cociente de probabilidad positivo del test es de 22,21 (IC 95%: 15,20 a 32,63) y el negativo de 0,15 (IC 95%: 0,13 a 0,18). Pero, calculado el mismo cociente para niños menores de 15 años con puntuaciones de Mclsaac entre 3-5 (en el segmento de edad que el documento propone la realización del TRDA), y según los datos del estudio de Tanz<sup>13</sup>, el positivo sería de 23,54 (IC 95%: 14,66 a 38,90) y el negativo 0,23 (IC 95%: 0,28 a 0,19).

6. *¿Hasta qué punto es aplicable la prueba en una población específica?*

La mayor validez del test se ha demostrado en la población de más riesgo de FAS, seleccionada previamente por criterios clínicos. Los estudios que investigan el sesgo de selección<sup>13</sup> han comprobado que las fluctuaciones en sensibilidad y especificidad del test según los diferentes signos o síntomas presentes, lo hacen más preciso en las poblaciones con más probabilidad de padecer FAS (sensibilidad 49,4 [IC 95%: 41,3 a 57,4] en puntuaciones de Mclsaac de 0 a 2; sensibilidad 77,7 [IC 95%: 73,3 a 81,7] en puntuaciones de 3 a 5). Por ello la recomendación de realizar TRDA solamente cuando se cumplan unos criterios suficientes en escalas de predicción.

Al disminuir la prevalencia (el caso de las FAS en niños menores de 3 años) varían los valores predictivos positivo y negativo del test, y parece razonable sugerir algún criterio extra a esta edad que aumente la probabilidad preprueba del test (exantema escarlatiniforme, petequias en paladar, ...)

7. *¿Cuál es el balance entre el coste de la enfermedad y el coste del test?*

Aunque la FAS en general es una enfermedad de escasos costes directos, su frecuencia en pediatría y los costes indirectos hacen que determine importantes gastos al sistema sanitario. El coste de los últimos TRDA es bajo, y los estudios coste-efectividad ya expuestos<sup>15,16</sup> han valorado suficientemente la costo-efectividad del TRDA incluso en nuestro sistema sanitario.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. NICE Short Clinical Guidelines Technical Team (2008). Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. [Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12015/41323/41323.pdf> ]
2. SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of sore throat and indications for tonsillectomy. A national clinical guideline. Published April 2010. [Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign117.pdf> ]
3. Snellman L, Adams W, Anderson G, Godfrey A, Gravley A, Johnson K, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Respiratory Illness in Children and Adults. Updated January 2013. [Disponible en: <http://bit.ly/Resplll> ].
4. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009;119:1541-51.
5. Clinical Practice Guideline working group. Alberta Medical Association. Guideline for The Diagnosis and Management of Acute Pharyngitis [Disponible en: [http://www.topalbertadoctors.org/informed\\_practice/clinical\\_practice\\_guidelines/complete%20set/Acute%20Pharyngitis/acute\\_pharyngitis\\_guideline.pdf](http://www.topalbertadoctors.org/informed_practice/clinical_practice_guidelines/complete%20set/Acute%20Pharyngitis/acute_pharyngitis_guideline.pdf) ]
6. Guidelines and Protocols Advisory Committee British Columbia Medical Association. Sore Throat– Diagnosis and Management. [Disponible en: <http://www.bcguidelines.ca/gpac/pdf/throat.pdf> ]
7. New Zealand Guidelines Group. New Zealand Cardiovascular Guidelines Handbook: A summary resource for primary care practitioners. Chapter New Zealand Guideline for Rheumatic Fever (2007) 2nd ed. Wellington: New Zealand Guidelines Group; 2009. [Disponible en: <http://www.heartfoundation.org.nz/index.asp?pageID=2145850722> ]
8. Finnish Medical Society Duodecim. Tonsillitis and pharyngitis in children. In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine. Helsinki, Finland: Wiley Interscience. John Wiley and Sons; 2007.

9. Michigan Quality Improvement Consortium. Acute pharyngitis in children. Southfield (MI): Michigan Quality Improvement Consortium; 2009. [Disponible: <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/pharyngitis/pharyn.pdf> ]
10. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2012;55:e86-102.
11. Romero Vivas J, Sánchez A, Corral O, Rubio M, Picazo JJ. Estudio de las infecciones pediátricas en el medio extrahospitalario. Rev Esp Pediatr. 1994;(Supl 63):112-6.
12. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. Pediatrics. 2010;126:e557-64.
13. Tanz RR, Gerber MA, Kabat W, Rippe J, Seshadri R, Shulman ST. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. Pediatrics. 2009;123:437-44.
14. Herránz B, Rodríguez-Salinas E, Orden B. Utilidad de las técnicas de diagnóstico rápido para la detección de *Streptococcus pyogenes*. An Pediatr Contin. 2007;5:92-5.
15. Giráldez-García C, Rubio B, Gallegos-Braun JF, Imaz I, Gonzalez-Enríquez J, Sarria-Santamera A. Diagnosis and management of acute pharyngitis in a paediatric population: a cost-effectiveness analysis. Eur J Pediatr. 2011;170:1059-67.
16. Van Howe RS, Kusnier LP 2nd. Diagnosis and management of pharyngitis in a pediatric population based on cost-effectiveness and projected health outcomes. Pediatrics. 2006;117:609-19.
17. Mahutte NG, Duleba AJ, Fletcher SW, Eamranond P. Evaluating diagnostic test. In UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2009.
18. Gayoso P. Lectura crítica de un artículo sobre diagnóstico. Guías Clínicas 2008; 8 Supl 1: 1. En Fisterra.com, Atención Primaria en la Red [sede Web]. La Coruña: Fisterra.com; 1990- [acceso 1 de octubre de 2011]. [Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/fmc/diagnostico.asp> ]
19. Ruiz-Aragón J, Rodríguez López R, Molina Linde JM. Evaluación de los métodos rápidos para la detección de *Streptococcus pyogenes*. Revisión sistemática y metaanálisis. An Pediatr (Barc). 2010;72:391-402.