

## REUNIÓN DE PRIMAVERA DE LA SCCALP

### Mesa Redonda: Diagnóstico clínico en Pediatría

---

#### Utilidad clínica de las pruebas de diagnóstico microbiológico rápido en Pediatría

J. SÁNCHEZ ETXANIZ

*Urgencias de Pediatría. Hospital de Cruces. Bilbao*

#### INTRODUCCIÓN

Los problemas infecciosos suponen, globalmente, el motivo de consulta más frecuente en los servicios de urgencias de pediatría y uno de los principales en las consultas de atención primaria. Muchos de ellos van a poder ser manejados tras una adecuada anamnesis y exploración física, sin necesidad de realizar ninguna prueba complementaria. En otros, sin embargo, va a ser necesario o, al menos recomendable, tratar de identificar o descartar el agente etiológico responsable. Las situaciones clínicas más habituales en la edad pediátrica que pueden aconsejar esta práctica son: el lactante febril sin foco, las faringoamigdalitis y algunas infecciones del tracto respiratorio inferior (neumonía y bronquiolitis).

Los cultivos son las pruebas microbiológicas que aseguran con certeza la presencia de microorganismos, aunque no siempre dicha presencia se corresponda con el agente causal del proceso infeccioso actual, como ocurre con los portadores. Su principal inconveniente es que habitualmente precisan al menos 24-36 horas para obtener un resultado, lo que los inhabilita para la toma de decisiones en una situación de urgencia. Es por ello que habitualmente se recurre a otro tipo de pruebas que, aunque de fiabilidad menor, sus resultados se pueden obtener "a pie de cama", en un intervalo de tiempo relativamente corto. En los escenarios clínicos antes mencionados las pruebas utilizadas habitualmente son las tiras reactivas de orina (TR) y los test de diagnóstico rápido (TDR) para detectar estreptococo beta-hemolítico, neumococo, virus *Influenza* y virus respiratorio sincitial (VRS).

A continuación repasaremos la validez y utilidad en la práctica clínica de estas pruebas. Posteriormente comentaremos la posible utilidad de otras pruebas más complejas, no al alcance de todos los medios, como son las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR) para neumococo, meningococo o enterovirus. Para finalizar ofreceremos un adelanto de lo que en un futuro no muy lejano las nuevas tecnologías de estudio genómico mediante microarrays pueden aportar al diagnóstico de infecciones de manera inmediata.

#### LACTANTE FEBRIL SIN FOCO (LFSF)

Se denomina LFSF aquél que presenta un cuadro febril sin que la anamnesis o la exploración física habitual puedan sugerir un origen del mismo. Habitualmente se considera que presentan un buen estado general en la exploración, ya que de no ser así deben ser manejados como sospechosos de tener un cuadro séptico. La mayoría de estos LFSF van a padecer una viriasis, pero algunos pueden corresponder a infecciones bacterianas incipientes. La más temida es la bacteriemia oculta (BO), que puede focalizarse en tejidos (meningitis, neumonía, pielonefritis, artritis....) o dar lugar a un cuadro séptico, en un porcentaje variable según el microorganismo responsable. El grupo de edad en el que con mayor frecuencia encontramos BO es el que se encuentra entre los 3 y 24 meses, siendo igual el riesgo de BO en el niño con otitis media aguda (OMA) que en el LFSF. Tras la introducción de la vacuna del *Haemophilus influenzae* las tasas

Correo electrónico: jse0662@gmail.com

© 2011 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I. RESUMEN DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.

Prueba	Validez <sup>a</sup>	Reproducibilidad	Recomendación	Grado <sup>a</sup>
Tira reactiva en orina	II-IV	++	Realizar en el estudio LFSF	B
Tinción de Gram en orina	II-IV	-	Puede ayudar en el estudio del LFSF	B
TDR Influenza	II	++	Realizar en el estudio LFSF en epidemia. No para diagnóstico de gripe/neumonía	B
TDR VRS	II	++	Realizar en el estudio LFSF en epidemia. No para diagnóstico de bronquiolitis aguda/neumonía	B
TDR Estreptococo	III-IV	++	Realizar en diagnóstico de FAA según escala	C
TDR Neumococo	III-IV	++	Útil en líquidos estériles Escasa utilidad en orina en neumonía	C

<sup>a</sup>Niveles de evidencia y Grados de Recomendación

FAA: faringoamigdalitis aguda; LFSF: lactante febril sin foco; TDR: test de diagnóstico rápido; VRS: virus respiratorio sincitial.

de BO descendieron drásticamente por debajo del 3%, correspondiendo en un 85-90% a etiología neumocócica. La BO neumocócica cura de manera espontánea en la mayoría de las ocasiones (70%) aunque su evolución puede ser más tórpida: BO persistente (18%), neumonía (5%), meningitis (3-4%), celulitis (2%) e infecciones osteoarticulares (1%). En la última década, tras la introducción de la vacuna antineumocócica la tasa global de BO se ha estimado, según diferentes estudios, entre el 0,5-1,5%. La incidencia de BO neumocócica ha disminuido hasta ser menor del 0,5% en LFSF que han recibido al menos dos dosis de vacuna conjugada neumocócica. Según el modelo estadístico que publicaron Lee y Fleisher en el año 2001 en *Pediatrics*, por encima de un 1,5% la actitud más eficiente sería realizar un estudio analítico para descartarla, mientras que por debajo del 0,5% la actitud recomendada es la observación, siendo igual de eficientes ambas medidas cuando la tasa está entre ambas cifras. Actualmente a un lactante con temperatura < 39°C y buen aspecto no deben realizarse de manera rutinaria pruebas complementarias, salvo la TR de orina (en varones <12 meses y mujeres < 24 meses). La infección urinaria (IU) es la infección bacteriana más prevalente en el LFSF (entre el 2-7%, según el sexo) y la no detección de la misma se asocia con la posibilidad de secuelas posteriormente o el desarrollo de enfermedad invasiva. Aunque el diagnóstico de confirmación lo establecerá a las 24-48 horas el urocultivo, para evitar el posible daño renal es importante iniciar un tratamiento antibiótico empírico si la sospecha de IU es alta. Y esta sospecha se puede establecer con el análisis de una muestra de orina.

– **TR y Gram de orina.** Aunque el método ideal para valorar el sedimento urinario es el análisis de orina fresca

sin centrifugar, no es posible hacer esta prueba en todos los ámbitos. Las TR, que permiten la detección de la esterase leucocitaria (EL) y nitritos (N), son el método más rápido y asequible para el diagnóstico de presunción de IU, con resultados aceptables. Este método tiene limitaciones conocidas. Únicamente la presencia de nitrituria se relaciona con un resultado positivo del urocultivo, lo cual ocurre en menos del 50% de los casos. La existencia de leucocituria, presente en un 80-90% de las ITU, es sin embargo muy inespecífica, pudiendo aparecer en 7-9% de lactantes con fiebre de otro origen. Según estableció la Conferencia de Consenso de la AEP del Manejo y Diagnóstico de la Infección de orina en la infancia, publicado en *Anales* en el año 2007, la presencia en la TR de orina de nitritos y/o leucocitos implica un riesgo de IU y justificaría el inicio del tratamiento en un lactante febril, después de la recogida de un urocultivo con una técnica adecuada. Sin embargo, hay que mencionar que su ausencia no permitiría descartar totalmente la infección. También establecieron que en presencia de alteraciones en la TR no es necesario recurrir al examen microscópico, aunque podría resultar útil la realización de una tinción de Gram en una orina no centrifugada. El nivel de evidencia establecido es II-IV, y grado de recomendación B (Tabla I).

La realización de una tinción de Gram es un excelente predictor de la positividad del urocultivo, con resultados superiores al sedimento urinario y la TR. En el informe del Subcomité de la IU de la AAP publicado en *Pediatrics* en el año 1999 establecieron que la sensibilidad (S)/especificidad (E) de la EL, N, EL ó N en TR, bacteriuria (B), EL ó EN ó B eran, respectivamente, 83/78,

53/98, 93/72, 81/83, 99/70, reforzando la idea de que la realización de una tinción de Gram aumenta el rendimiento como prueba de cribado de la TR. En nuestro servicio pudimos comprobar esta cuestión, como publicamos en Anales en el año 2000: la S/E/valor predictivo positivo (VPP)/valor predictivo negativo (VPN) de la EL y EL+Gram son, respectivamente, 90/70/75/78 y 93/98/98/92. Pero en la práctica diaria la realización del Gram no es accesible en todos los centros. Por ello la detección de leucocituria con TR es el método de cribado ideal para seleccionar qué pacientes tienen mayor probabilidad de tener una IU y realizar un Gram y urocultivo.

- **TDR de Virus Influenza.** En los niños menores de 24 meses los síntomas de la infección por virus influenza pueden ser totalmente inespecíficos y manifestarse únicamente como un síndrome febril sin foco. La ventaja de demostrar la existencia de una infección gripal en este grupo de edad se debe a que la existencia de una infección viral confirmada disminuye de manera importante el riesgo de coinfección bacteriana. Así, la inclusión de un TDR para virus influenza en el protocolo de manejo del LFSF y buen estado general (incluso en los menores de 3 meses) durante las epidemias gripales reduce la práctica de otras pruebas complementarias, la estancia hospitalaria y el empleo de antibióticos innecesarios. No obstante hay que recalcar que en los pacientes con TDR para influenza positivo sigue siendo conveniente descartar la IU, aunque su incidencia sea también menor que si la prueba es negativa.

Los TDR de inmunoensayo detectan antígenos virales. Son pruebas que se pueden realizar a la cabecera del paciente, disponiéndose del resultado en unos 5-15 minutos. Existen diversos test comercializados, algunos de los cuales permiten incluso diferenciar entre infección por virus A y virus B, siendo igualmente útil para Gripe estacional y la pandémica. En general, la S, E, VPP y VPN referidos son, respectivamente, 50-61%, 90-98%, 96%, 69%. El rendimiento del test aumenta cuando la muestra estudiada se ha obtenido mediante lavado nasofaríngeo. En su defecto, en niños mayores podría recogerse la muestra mediante frotis nasal o frotis faríngeo. Conviene destacar que sólo están indicados durante las epidemias gripales, ya que cuando la prevalencia de enfermedad es baja, hasta un 50% de los resultados positivos serán falsos positivos.

- **TDR de VRS.** Al igual que sucede con la gripe, no está indicado su uso rutinario en pacientes con clínica clara de bronquiolitis, pero puede ser útil en el manejo del

LFSF. Estos TDR utilizan técnicas de inmunofluorescencia directa (en laboratorio) o inmunocromatografía (a la cabecera del paciente). Las muestras recogidas mediante lavado nasofaríngeo son las que proporcionan la mayor S y E, del 80-90% y 90-97%, respectivamente.

#### FARINGOAMIGDALITIS AGUDA (FAA)

Según la edad y la época estacional entre un 15-40% de las FAA están causadas por el estreptococo beta hemolítico del grupo A. Aunque el diagnóstico diferencial entre una FAA estreptocócica y una vírica realizado exclusivamente mediante la clínica no es posible (S: 50-70%, E: 60-80%), existen una serie de aspectos clínicos que nos orientan (estacionalidad, signos de infección aguda faríngea, afectación de adenopatías cervicales anteriores, fiebre moderada, y ausencia de signos/síntomas de infección vírica de vías altas). Es recomendable usar estos datos clínicos mediante una escala para seleccionar los pacientes con mayor riesgo de infección bacteriana, indicando la necesidad de comprobación microbiológica o no.

- La comprobación bacteriológica se realiza mediante el cultivo de un **frotis faríngeo**, con una S del 90-95%. Hay que tener en cuenta que una única dosis de antibiótico puede negativizarlo, y que no diferencia el estado de portador (15-20% en niños de 3 a 15 años).
- **TDR de estreptococo:** Todos ellos determinan el antígeno del estreptococo del grupo A en una muestra faríngea. Utilizan diferentes técnicas: aglutinación por látex, ELISA, IAO o sondas quimioluminiscentes de ADN. Globalmente (dependiendo del tipo de test utilizado) tienen una S: 65-90% (más elevado cuanto mayor sea la puntuación de la escala clínica); E: 68-95%; VPP: 60-97%; VPN: 88-98%. Algunos falsos + corresponden a infecciones por estafilococo aureus. El test permanece positivo algunos días después de una FAA, incluso aunque se haya tratado con antibiótico. Con estos datos, la recomendación es utilizarlos sólo en los casos de alta sospecha clínica de FAA estreptocócica, y valorar individualmente enviar cultivo si el test es negativo.
- En ambas pruebas es fundamental la técnica de recogida de la muestra: cepillado vigoroso de amígdalas o faringe posterior sin tocar el resto de la boca.
- **Anticuerpos heterófilos frente a virus de Epstein Barr:** en los casos de sospecha de FAA por el virus de Epstein Barr, se pueden detectar dichos anticuerpos de forma rápida en una muestra de sangre. Pero hay que tener en

cuenta que no suelen estar presentes en las infecciones que afectan a los menores de 2-4 años, y tampoco en la primera semana de la infección, por lo que incluso por encima de esa edad esta prueba solo es positiva en el 40% de los casos.

#### INFECCIÓN RESPIRATORIA DEL TRACTO INFERIOR: NEUMONÍA, BRONQUIOLITIS

- **El TDR BinaxNOW® *S. pneumoniae*** es una prueba in vitro de ensayo inmunocromatográfico rápido para la detección cualitativa de antígeno de *Streptococcus pneumoniae* en la orina de pacientes con neumonía (S: 70-85%, E: 95%) y en el líquido cefalorraquídeo (S: 97%, E: 99%) de pacientes con meningitis. Esta prueba es positiva a pesar del tratamiento antibiótico. Es muy útil cuando se realiza en líquidos estériles (sangre, LCR, líquido pleural), pero su rendimiento disminuye cuando se realiza en orina y/o aspirado nasofaríngeo. En estudios realizados en adultos ha demostrado un aceptable rendimiento para detectar bacteriemias y confirmar la sospecha de etiología neumocócica en neumonías. Sin embargo, en los escasos estudios pediátricos realizados en muestras de orina, las positividadades se han visto afectadas en un alto porcentaje por el estado de portador en nasofaringe y el antecedente de vacunación antineumocócica hasta 7 meses antes de la prueba, lo cual disminuye mucho su fiabilidad.
- **Test virales en la bronquiolitis aguda (BA):** Tanto la Conferencia de Consenso como la Guía de práctica clínica en la BA, publicadas ambas en Anales el año 2010, coinciden en que los TDR de infección por VRS son aceptablemente válidos, presentando una S moderada-alta (77-87%) y una alta E (93%). Los más empleados, por su escasa complejidad y rapidez técnica (técnicas de enzimoanálisis, inmunocromatografía e inmunoen ensayo óptico) presentan una mayor S que la inmunofluorescencia directa. Con ellos un resultado positivo es válido, pero un resultado negativo no permite descartar la infección. Esta información se sustenta en estudios de pruebas diagnósticas con alguna limitación (nivel II), con grado de recomendación B (Tabla I). Pero dado que actualmente la confirmación del agente etiológico de la BA no supone cambios en su manejo, no se aconseja su realización sistemática. Podría ser útil para el aislamiento por cohortes en pacientes hospitalizados, dependiendo de si son VRS positivo o negativo, para disminuir la infección nosocomial.

#### OTRAS PRUEBAS: PCR PARA NEUMOCOCO, MENINGOCOCO, ENTEROVIRUS.

La reacción en cadena de la polimerasa, conocida como PCR por sus siglas en inglés (*Polymerase Chain Reaction*), es una técnica de biología molecular desarrollada 1986 por Mullis cuyo objetivo es amplificar un fragmento de ADN, obtener un gran número de copias, partiendo de un mínimo. Su utilidad es que tras la amplificación resulta mucho más fácil identificar con una muy alta probabilidad virus o bacterias causantes de una enfermedad. El principal inconveniente de esta técnica es que actualmente necesita de una infraestructura solo al alcance de algunos centros terciarios.

- **PCR para Neumococo / Meningococo:** *S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* son los dos principales agentes causantes de sepsis, bacteriemia oculta y meningitis en la población pediátrica. El cultivo bacteriano (en sangre o LCR) se considera la prueba de oro para el diagnóstico etiológico de estas infecciones. Sin embargo, el hecho de que los resultados de esta prueba no se obtengan antes de 24-48 horas hace que sea de especial interés el disponer de pruebas diagnósticas rápidas. La detección de agentes bacterianos mediante las técnicas de PCR en tiempo real ha permitido recortar este tiempo hasta incluso 4 horas. Tienen además como ventaja frente al cultivo bacteriano la capacidad de detectar no sólo microorganismos viables sino también muertos. Así, se muestran como una prueba con mayor S (88%) y VPN que el cultivo, identificando bacterias en casos con cultivos negativos por existir una baja carga bacteriana o bien por haber sido pretratado el paciente con antibiótico empírico antes de la recogida de la muestra. En nuestro servicio la solemos utilizar en: sospecha clínica de sepsis o de meningitis bacteriana, en aquellos pacientes con fiebre y exantema en los que, por las características de éste último se plantea la realización de hemograma y hemocultivo por posible meningococemia.
- **PCR para Enterovirus:** Las infecciones por enterovirus son muy habituales en la edad pediátrica, especialmente en los meses templados. Aunque en muchas ocasiones producen síndromes febriles inespecíficos de escasa importancia, pueden ser también causantes de infecciones más graves como meningitis y encefalitis. En aquellos lactantes en que se demostrase la presencia de enterovirus podría evitarse la realización de otras pruebas complementarias o al menos reducir la duración de un tratamiento antibiótico empírico y la hospitalización. Dentro de las pruebas rápidas, las que mayor interés presentan son las técnicas de amplificación del ARN viral

mediante PCR, que han mostrado un rendimiento mayor incluso que el del cultivo viral, con una S y E de casi el 100%. Así, hasta dos tercios de los pacientes con sospecha de meningitis aséptica y cultivo viral negativo pueden presentar una PCR positiva para enterovirus. Esta prueba estaría indicada en todo niño en que se practicara un examen de LCR por sospecha de meningitis, especialmente en los lactantes menores de 3 meses. En estos, sería recomendable incluso en ausencia de alteración de la citología del LCR, ya que hasta dos tercios de las meningitis virales en este grupo de edad cursan sin pleocitosis. El lactante pequeño es el que más se puede beneficiar de un resultado positivo, pudiéndose valorar tras su llegada la suspensión de tratamientos antibióticos pautados empíricamente y/o el alta hospitalaria. La detección de una PCR de enterovirus positiva en sangre pudiera ser también de interés en el manejo del lactante menor de 3 meses con fiebre sin foco por los motivos anteriormente expuestos.

#### MIRANDO AL FUTURO. MICROARRAYS

La interacción entre cada agente infeccioso y el sistema inmune es muy específica. Cada agente infeccioso se caracteriza por tener un patrón único de antígenos que induce que el ADN del huésped cree "mensajes" en forma de ARNm, diferentes según el microorganismo, tipo de infección y nivel de gravedad. Este material genético se puede escanear en sangre con técnicas de estudio genómico mediante la técnica de microarray. El grupo de Octavio Ramilo de Texas y la red PECARN, tienen en marcha actualmente varios estudios para validar unos kits comerciales, que se pueden realizar a pie de cama con una pequeña cantidad de sangre, que podrían identificar de forma fiable diferentes infecciones invasivas en el lactante febril. Se está pen-

diente de, en primer lugar, validar los resultados con un grupo amplio, y posteriormente simplificar y limitar el número de cadenas genómicas a utilizar en el kit, para hacerlo útil y barato. Parece ser que podría estar utilizable en unos 5 años.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Approach to diagnosis of acute infectious pharyngitis in children and adolescents. Wald ER. 2011 UpToDate, last updated Aug 2010. www.uptodate.com
- Benito J, Vazquez MA, Morteruel E, Mintegui S, Sanchez J, Fernandez A. Impact of rapid viral testing for influenza A and B viruses on management of febrile infants without signs of focal infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(12): 1153-7.
- González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (I): metodología y recomendaciones. *An Pediatr (Barc).* 2010; 72: 221e1-e33.
- Mintegi S, Garcia JJ, Benito J, Carrasco J, Gomez B, Hernandez S et al. Rapid influenza test in young febrile infants for the identification of low-risk patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28(11): 1026-8.
- Navarro D and the Spanish Pneumococcal Infection Study Network. Performance of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae Urinary Antigen Assay for Diagnosis of Pneumonia in Children with Underlying Pulmonary Diseases in the Absence of Acute Pneumococcal Infection. *J Clin Microbiol.* 2004; 42: 4853-55.
- Ochoa C, Malaga S. Recomendaciones de la Conferencia de Consenso "Manejo diagnóstico y terapéutico de las infecciones del tracto urinario en la infancia". *An Pediatr (Barc).* 2007; 67: 517-25.
- Ramilo O et al., Gene expression patterns in blood leukocytes discriminate patients with acute infections. *Blood.* 2007; 109: 2066-77.
- Simo M, Claret G, Luaces C et al. Guía de práctica clínica sobre la Bronquiolitis Aguda. *An Pediatr (Barc).* 2010; 73(4): 207.e1-207.e8.
- Subcommittee on Urinary Tract Infection. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics.* 1999; 103: 843-53.