

Ús, desús i mal ús del test de diagnòstic ràpid per a estreptococ

Josep de la Flor i Brú¹, Josep Marès Bermúdez²

¹ CAP El Serral. Sant Vicenç dels Horts. Barcelona. Institut Català de la Salut. ² Institut Pediàtric Marès-Riera. Blanes. Girona

És fonamental que el tractament antibiòtic de la faringitis es basi en una prova objectiva que en demostrï l'etiologia estreptocòccica. El test de diagnòstic ràpid s'hauria de practicar si es creu que l'etiologia és estreptocòccica o si se'n tenen dubtes raonables, i no quan s'estigui convençut que l'etiologia és vírica.

El TDR per estreptococ betahemolític del grup A en la faringitis aguda

La faringitis aguda és la primera causa d'utilització d'antibiòtics a tot el món i a totes les edats. No obstant això, en l'edat pediàtrica només un màxim del 15% de faringitis (en època epidèmica) són causades per estreptococ betahemolític del grup A (EBHGA) ¹. S'han proposat escales clíniques de classificació empírica de faringitis en probablement viriques o probablement bacterianes, en què sustentar el diagnòstic i la presa de decisions terapèutiques, així com la indicació de practicar o no un test de diagnòstic ràpid (TDR) ²⁻⁴. L'experiència obtinguda amb l'ús habitual dels TDR ens permet afirmar que té lloc una superposició clínica que impedeix que aquestes escales tinguin el nivell de sensibilitat/especificitat (S/E) suficient per ser útils en la presa de decisions. L'escala més seguida, la de Centor-McIsaac, té característiques molt discutibles: és antiga, procedeix de l'adaptació pediàtrica d'un disseny dirigit a adults, i té ítems obsolets, com ara que puntua l'absència de tos, quan en realitat la faringitis estreptocòccica cursa sovint amb aquest símptoma (no recollit en la metodologia de valoració de l'escala, en la qual es consideren motius de consulta i signes presents a l'examen físic, però no símptomes acompanyants), o que s'afirmi que la presència de símptomes respiratoris virals «anul·la» la indicació de fer un TDR. Pocs infants amb faringitis consulten per tos. Ho fan per febre, mal de gola o totes dues coses, però la tos forma part sovint del complex simptomàtic. A més, durant el període tardor-hivern-primavera, en què és més freqüent la faringitis estreptocòccica, és habitual

que l'infant presenti simptomatologia catarral durant períodes temporals perllongats, en els quals es pot presentar una faringitis estreptocòccica intercurrent. Una observació personal de més de 400 casos mostra la discrepància que hi ha entre la correlació de la progressivitat de l'escala de Centor i l'aplicació acurada de tots els ítems a la consulta pediàtrica d'atenció primària (AP) (Fig. 1).

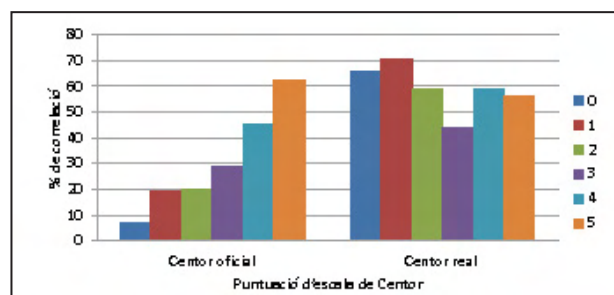


Fig. 1. Manca de correlació entre la progressivitat predictiva de l'escala de Centor i l'aplicació de la mateixa en una consulta pediàtrica d'AP (observació personal). Centor «oficial»: progressivitat de l'escala segons el que s'ha publicat. Centor «real»: aplicació de l'escala en una consulta d'AP.

Els signes més predictius d'etiologia estreptocòccica són la uvulitis, les petèquies al paladar i l'escarlatina. Cap dels tres està valorat a l'escala de Centor (Fig. 2).

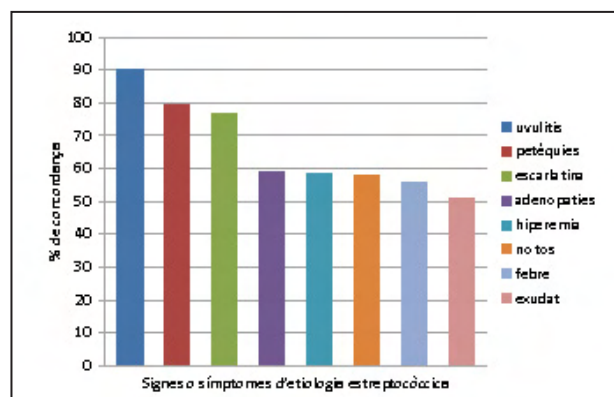


Fig. 2. Concordança entre els signes o símptomes i l'etiologia estreptocòccica per estreptococ betahemolític del grup A (observació personal en una mostra estudiada de n=400).

Correspondència: Josep de la Flor
CAP El Serral. Sant Vicenç dels Horts
josepdfb1956@hotmail.com

Treball rebut: 02.09.2019
Treball acceptat: 25.09.2019

de-la-Flor-Brú J, Marès-Bermúdez J.
Ús, desús i mal ús del test de diagnòstic ràpid per a estreptococ.
Pediàtr Catalana. 2019;79(4):139-43.

Actualment es publiquen molts treballs en què es qüestiona fortament la validesa de l'escala i la necessitat de dissenyar-ne de noves⁵⁻⁸.

La capacitat predictiva de l'etiologia de la faringitis (vírica *versus* bacteriana) d'un pediatre experimentat és superior al 80% en faringitis víriques, però només del 50% en faringitis bacterianes⁹⁻¹¹.

La pràctica empírica comporta un sobretractament antibiòtic en faringitis majoritàriament víriques, amb conseqüències negatives ben conegudes: més despesa farmacèutica, possibilitat d'efectes adversos i, sobretot, inducció de resistències. És fonamental que el tractament antibiòtic de la faringitis es basi en una prova objectiva que en demostrï l'etiologia estreptocòccica. El cultiu de l'exsudat faringi en medi de sang d'ovella ha estat el patró d'or del diagnòstic, i s'ha utilitzat de manera general en la pràctica d'AP als Estats Units d'Amèrica i altres països desenvolupats. No obstant això, els resultats diferits a 48-72 hores li resten pràcticitat i n'han dificultat molt la incorporació a la nostra cultura assistencial, molt orientada a la presa de decisions empíriques immediates i no tant a les conductes diferides d'«observar i veure», generals en altres àmbits assistencials.

Als anys setanta van aparèixer els primers TDR per al diagnòstic d'estreptococ, proves d'aglutinació indirecta/passiva, molt específiques de la presència d'estreptococ a la mostra (tot i que ni els TDR ni el cultiu diferenciaven entre una infecció real i un estat de portador concomitant amb una faringitis d'etiologia viral, diferència que només es pot establir amb serologia, rarament justificada), però amb sensibilitat inacceptablement baixa, i això obligava a fer cultiu en els casos de clínica suggestiva, aquells en què els TDR podien donar falsos negatius.

Però la sensibilitat dels TDR ha anat incrementant de manera progressiva fins arribar als valors que ofereixen les modernes tècniques immunocromatogràfiques, properes al 95% i comparables al cultiu. Malgrat que en algunes guies de pràctica clínica es continua recomenant el cultiu dels casos en què el TDR és negatiu però la clínica és suggestiva d'infecció estreptocòccica¹², aquesta pràctica és innecessària si s'utilitza una tècnica immunocromatogràfica i, sobretot, si la metodologia de recollida i processament de la mostra és correcta, tal com manifesten les guies més actuals¹³. En qualsevol cas, el cultiu de l'exsudat mai no ha estat una tècnica d'ús general en el nostre entorn.

Sensibilitat dels TDR per EBHGA

S'han publicat diferents sensibilitats, que probablement depenen més de les diferències metodològiques que dels diferents equips utilitzats:

Armengol i col.¹⁴ estudien en tres hiverns consecutius un TDR i conclouen que la sensibilitat del 85% que

obtenen és massa baixa per eliminar el cultiu dels casos negatius en una àrea d'elevada incidència de febre reumàtica (FR).

En canvi, Pichichero¹⁵, en un estudi idèntic de tres anys amb el mateix test, obté sensibilitats del 95% i conclou que el cultiu dels casos negatius no és necessari.

En un estudi fet al nostre entorn amb 181 casos, Fernández de Sevilla i col.¹⁶, utilitzant un TDR amb cultiu concomitant, mostren una sensibilitat del 85%, una especificitat del 88%, un valor predictiu positiu del 72% i un valor predictiu negatiu del 94%, i conclouen que al nostre entorn, amb baixa incidència d'FR, no és necessari el cultiu dels casos negatius.

La importància de la metodologia queda definitivament demostrada en un estudi¹⁷ en què la formació del recol·lector de mostres millora de manera significativa la sensibilitat dels TDR. Aquest concepte és especialment important quan la recollida de la mostra recau en personal auxiliar. L'objectiu no és «no molestar l'infant», sinó obtenir una bona mostra per tal de considerar fiable el resultat, òbviament tractant de minimitzar el possible les molèsties al pacient.

Les tècniques d'immunofluorescència més modernes, que es poden practicar a la consulta d'AP, han mostrat una millor sensibilitat que les proves immunocromatogràfiques¹⁸, i han reduït la dependència del resultat en relació amb la qualitat de la mostra, especialment en els casos de positiu dèbil.

Cost-benefici dels TDR per EBHGA

Alguns estudis de cost-benefici amb TDR suggereixen una disminució de costos derivada del seu ús.

En un estudi al nostre entorn, Contessotto i col.¹⁹ recullen 460 mostres d'infants entre 6 mesos i 14 anys amb faringitis que a criteri dels investigadors eren suggestives d'etiologia bacteriana, s'estudien amb TDR i cultiu simultani, i conclouen que tot i que amb el test es redueix en un 50% la utilització d'ATB, el cost assistencial global és superior al que es deriva de la pràctica habitual sense test, a causa del seu cost. No obstant això, aquest estudi està fet amb un test de cost sensiblement superior (més de 5 euros) als més actuals (aproximadament d'1 euro) i s'hi van incloure infants molt petits, amb molt baixa probabilitat d'obtenir un resultat positiu; això augmenta el cost global de l'assistència pel fet de tenir un excés de tests negatius.

Ehrlich i col. fan un estudi de cost-benefici²⁰: el tractament basat només en el resultat del TDR va ser la millor opció si s'analitzava el cost econòmic. En canvi, si es pretenia reduir el nombre de pacients amb FR, la millor opció era tractar els pacients sobre la base del cultiu.

El cultiu de l'exsudat faringi al nostre entorn té un cost proper als 11 euros.

Recomanacions per a l'ús dels TDR per EBHGA en la faringitis aguda

Hem de ressaltar que el fet de disposar del TDR pot generar la temptació d'utilitzar-lo de manera indiscriminada. Quan avaluem un infant amb faringitis, n'hem de valorar acuradament els aspectes clínics i epidemiològics abans de practicar un test. Aquesta avaluació, que té en compte els signes i símptomes clínics, pot ser subjectiva i basada en l'experiència del clínic (com preferim i recomanem els autors), o quantificada en una escala clínica, amb les limitacions exposades anteriorment, si la fan professionals menys experts en l'atenció pediàtrica. Si aquesta avaluació va en contra de l'etiologia estreptocòccica, la baixa probabilitat d'un resultat positiu, que possiblement reflectiria un estat de portador (fins al 15% d'infants en edat escolar), i la baixa incidència actual d'FR i altres complicacions greus secundàries a la infecció per EBHGA al nostre entorn, no justificaria el cost de la utilització indiscriminada del test davant qualsevol procés de faringodínia/hiperèmia faríngea, majoritàriament de causa viral i associat sovint a un refredat comú. En canvi, la valoració pretest d'una alta probabilitat clínica i/o epidemiològica de faringitis estreptocòccica té molts falsos positius, fins i tot feta per pediatres experimentats, de manera que el test estaria indicat sobretot en aquests casos, amb l'objectiu de fer servir adequadament els antibiòtics (ATB) i reduir-ne sensiblement l'ús (vegeu l'algoritme de la figura 3). En cap cas s'ha d'utilitzar el test com a procediment de cribratge davant quadres febrils sense focalitat aparent, com s'observa amb freqüència.

Els TDR ofereixen la possibilitat de rapidesa en el diagnòstic i tractament que permet reduir la disseminació de l'EBHGA i afavorir la incorporació ràpida de l'infant a l'activitat normal, factors que tot i que són més difícils de quantificar que el cost del test, tenen un impacte econòmic indubtable.

En un estudi promogut per l'American Academy of Pediatrics²¹ es va demostrar que amb l'ús d'un TDR immunocromatogràfic no era necessari el cultiu en els casos negatius, i que aquesta pràctica no va significar un augment en les complicacions supuratives i no supuratives associades a la infecció estreptocòccica. Finalment, una recent metaanàlisi²² d'estudis comparatius entre TDR i cultiu, des del 1996 fins al 2013, conclou que la sensibilitat dels TDR permet prendre decisions absolutament fiables en zones de baixa incidència d'FR.

A la revisió Cochrane més recent²³ s'analitzen 98 estudis amb 101.121 participants. La qualitat general dels mateixos es considera baixa, i els TDR mostren una sensibilitat mitjana del 85,6% en relació amb el cultiu (IC 95%: 83,3-87,6) i una especificitat del 95,4% (IC 95%: 94,5-96,2). S'ha estudiat la possible necessitat de dues mostres consecutives per millorar-ne la sensibilitat. En un estudi s'ha demostrat que la S/E eren semblants amb 1 o 2 determinacions. Altres estudis han mostrat millor sensibilitat amb dues mostres. Probablement cal interpretar aquestes discrepàncies en clau metodològica, atès que no s'especifica si la segona mostra l'obté el mateix investigador o un segon²⁴⁻²⁵, ni l'habilitat d'aquests en la recollida de la mostra. En la nostra experiència²⁶, la repetició d'un segon test feta pel mateix investigador després de la negativitat del primer, mai no ha donat un resultat positiu, fet que reforça la impressió de consistència del TDR.

Els TDR immunocromatogràfics es basen en l'extracció àcida o enzimàtica de l'antigen carbohidrat específic de la paret cel·lular de l'EBHGA i en la posterior detecció del mateix mitjançant anticossos específics. El llindar de sensibilitat de la prova correspon a cinc unitats formadores de colònia/ml en el cultiu. No detecten estreptococs beta-hemolítics dels grups C i G, que tenen una clínica aguda indistingible dels EBHGA, però aquest fet té poca rellevància, atès que aquestes soques no són

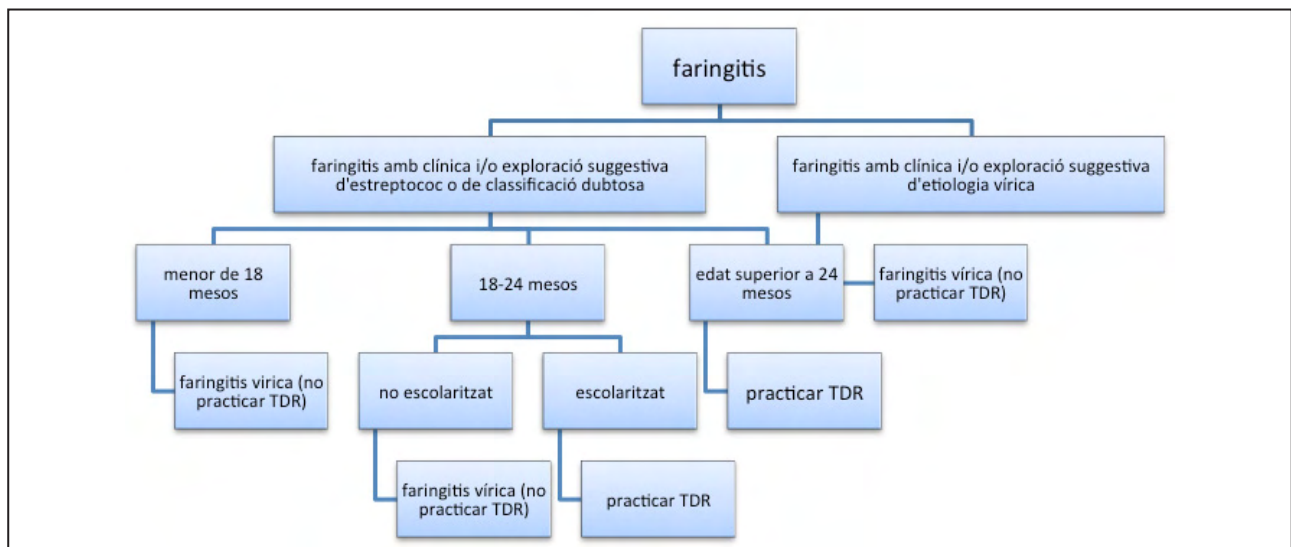


Fig. 3. Algoritme d'utilització pràctica de TDR per al diagnòstic de faringitis estreptocòccica.

reumatògenes i el no-tractament antibiòtic d'aquests casos sovint no induïx a complicacions, si bé s'han descrit alguns casos de pneumònia de mala evolució.

Els TDR immunocromatogràfics són capaços de detectar antígens fins a 48 hores després d'iniciar el tractament antibiòtic, cosa que els fa útils per suspendre en aquest termini tractaments instaurats de manera incorrecta en faringitis presumptament virals, a partir de diagnòstics empírics sense confirmació etiològica. Per tant, el TDR també és un instrument útil en l'aplicació de polítiques de desescalament o suspensió d'un antibiòtic quan hi ha evidència que no està indicat, en contraposició a la falsa creença que «quan es comença un tractament antibiòtic cal acabar-lo, tot i que no estigui indicat, perquè aturar-lo abans induïx a l'aparició de resistències».

Utilitat del TDR per EBHGA en altres localitzacions

Els TDR també s'han utilitzat amb bons resultats en el diagnòstic ràpid de patologia cutaneomucosa sospitosa d'etiologia estreptocòccica, fonamentalment malaltia perianal, balanopostitis supurativa, vulvitis aguda i, òbviamment, escarlatina.

La malaltia perianal estreptocòccica és una freqüent i infradiagnosticada patologia infecciosa cutània superficial provocada generalment per EBHGA. L'estafilococ daurat (*S. aureus*) és una causa molt menys freqüent. S'especula que determinades soques d'EBHGA (T 28) tenen un tropisme especial per la regió perineal. Es caracteritza per un marcat eritema circumscrit a la regió perianal, de vores delimitades, a vegades amb tumefacció i induració cutània i excoriacions epidèrmiques (Fig. 4). Cursa amb pruija, dolor espontani que augmenta amb la defecació i en alguns casos amb sagnat a la femta. En nenes es pot associar a vulvitis o vulvovaginitis i en nens la infecció es pot disseminar fins afectar el penis. La balanopostitis supurativa és suggestiva d'infecció estreptocòccica.



Fig. 4. Malaltia perianal estreptocòccica en un nen incontinent de 2 anys (observació personal).

Pot afectar en qualsevol edat, generalment entre els 6 mesos i els 10 anys, amb un pic entre els 3 i els 5 anys. En aquests casos no hi sol haver dificultat diagnòstica. Quan afecta infants incontinents, cal fer el diagnòstic diferencial amb altres dermatitis del bolquer. El caràcter circumscrit a la regió perianal en la forma clàssica de presentació és molt orientatiu, però cal sospitar-la sempre que una dermatitis del bolquer irritativa o aparentment candidiàsica no millori en 7 dies de tractament. La major part de diagnòstics es fan quan el pacient ja ha rebut múltiples teràpies (antimicòtics, corticoides, pastes a l'aigua...), per la qual cosa és important que pediatres i infermeria pediàtrica coneguin aquesta entitat. En infants més grans cal fer el diagnòstic diferencial amb psoriasi.

Caldrà confirmar el diagnòstic de sospita amb un TDR per a estreptococ (Fig. 5). La mostra s'obté fregant enèrgicament l'escovilló en les lesions més aparents, però no s'ha d'introduir a l'anús.

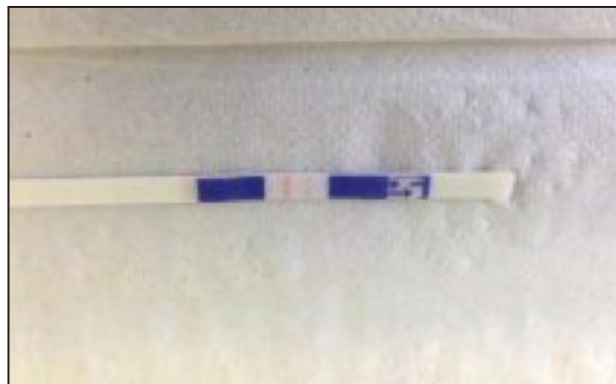


Fig. 5. TDR + per a EBHGA en el pacient afectat de malaltia perianal que es mostra en la Fig. 4.

TDR d'estreptococ de segona i tercera generació

Els moderns TDR basats en immunofluorescència milloren la interpretació dels positius dèbils, que deixen de dependre de la visualització de la reacció cromàtica en els tests que faci l'investigador²⁷.

Finalment, també s'han comercialitzat TDR moleculars²⁸, més sensibles que el cultiu, però el cost actual dificulta que s'incorporin a l'AP. Alguns fins i tot amplien la detecció a estreptococs dels grups C i G²⁹, no detectats en els TDR convencionals. No obstant això, s'ha assenyalat recentment³⁰ que l'extrema sensibilitat d'aquestes proves en realitat podria sobredetectar estats de portadors que són tractats innecesàriament amb ATB.

Bibliografia

1. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010;126:e557-64.

2. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*. 1981;1:239-46.
3. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA*. 2004;291:1587-95.
4. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-Scale validation of the Centor and Mc Isaac scores to predict Group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med*. 2012;172(11):847-52.
5. Shaikh N, Swaminathan N, Hopper EG. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. *J Pediatr*. 2012;160(3):487-93.e3.
6. Roggen I, van Berlaer G, Gordts F, Pierard D, Hubloue I. Centor criteria in children in a paediatric emergency department: for what is it worth?. *BMJ Open*. 2013;3(4):e002712.
7. Vasudevan J, Mannu A, Ganavi G. Mc Isaac modification of Centor score in diagnosis of streptococcal pharyngitis and antibiotic sensitivity pattern of beta-hemolytic streptococci in Chennai, India. *Indian Pediatr*. 2019;56(1):49-52.
8. Nibhanipudi K. A study to determine if addition of palatal petechiae to Centor Criteria adds more significance to clinical diagnosis of acute strep pharyngitis in children. *Glob pediatr health*. 2016;3:2333794X16657943. Doi: 10.1177/2333794X16657943.
9. Park SY, Gerber MA, Tanz RR, Hickner JM, Galliher JM, Chuangl, et al. Clinicians' management of children and adolescents with acute pharyngitis. *Pediatrics*. 2006;117:1871-8.
10. Rossignoli A, Clavenna A, Bonati M. Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000-2005. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:1099-106.
11. Ayanruoh S, Waseem M, Quee F, Humphrey A, Reynolds T. Impact of rapid streptococcal test on antibiotic use in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25:748-50.
12. American Academy of pediatrics. Group A streptococcal infections. A: Kimberlin DW, Brady M, Jackson MA, Long SS, ed. *Reedbok: 2015 Report of the committee on infectious diseases (30a ed.)*. Elk Grove Village, IL: American academy of pediatrics; 2015; p. 732-34.
13. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C. ESCMID sore throat guideline group. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18suppl1:1-28.
14. Armengol CE, Schlager TA, Hendley J. Sensitivity of a rapid detection test for group A streptococci in a private pediatric office setting: answering the red book's request for validation. *Pediatrics*. 2004;113:924-26.
15. Pichichero ME. Are follow up throat cultures necessary when rapid antigen detection test is negative for Group A streptococcus?. *Clin Pediatr (Phila)*. 2001;40:191-95.
16. Fernández de Sevilla M, Garrido R, Hernández S, Trenchs V, Juncosa T, Gené A, Luaces C, García J. Elevado valor predictivo de una prueba de diagnóstico rápido para las faringoamigdalitis estreptocócicas. Póster presentado a la III Reunión anual de la Sociedad Española de Infectología pediátrica. Sitges 2006.
17. Toepfner N, Nenneke P, Berner R, Hufnagel M. Impact of technical training on rapid detection tests (RADT) in group A streptococcal tonsillitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(5):609-11.
18. Lacroix L, Cherkaoui A, Schaller D, Manzano S, Galetto-Lacour A, Pfeiffer U et al. Improved diagnostic performance of an immunofluorescence-based rapid antigen detection test for group A streptococci in children with pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:206-11.
19. Contessotto C, Cámara M, Avilés MJ, Ojeda JM, Cascales I, Rodríguez 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.
20. Ehrlich JE, Demopoulos BP, Daniel JR. Cost-effectiveness of treatment options for prevention of rheumatic heart disease from group A streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Prev Med*. 2002;35:250-57.
21. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev*. 2004; 17: 571-80.
22. Lean WL, Arnup S, danchin M, Steer AC. Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;134(4):771-81.
23. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis (1a ed., 4.07.2016). *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*. Doi:10.1002/14651858.CD010502.
24. Roe M, Kishiyama C, Davidosn K, Schaefer L, Todd J. Comparison of Bio Star Strep A OIA optical immune assay, Abbott TestPack Plus Strep A, and culture with selective media for diagnosis of group A streptococcal pharyngitis. *J Clin Microbiol*. 1995;33(6):1551-53.
25. Hart AP, Buck LL, Morgan S, Saverio S, Mc Laughlin JC. A comparison of the Bio Star Strep A OIA rapid antigen assay, group A selective Strep Agar (ssA), and Todd-Hewitt broth cultures for the detection of group A streptococcus in an outpatient family practice setting. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1997;29(3):139-45.
26. de la Flor J, Parellada N. Utilització sistemàtica de test de diagnòstic ràpid en una consulta de pediatria d'atenció primària. *Pediatr Catalana*. 2009;69:75-84.
27. Ropper SM, Edwards R, Mpwo M. Reducing errors in an emergency center setting using an automated fluorescence immunoassay for Group A streptococcus identification. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017;56(7):675-77.
28. Cohen DM, Russo ME, Jaggi P. Multicenter clinical evaluation of the novel Alere i strep-A isothermal nucleic acid amplification test. *J Clin Microbiol*. 2015;53(7):2258-61.
29. Tabb MM, Batterman HJ. The Simplexa® group A direct Assay: a sample to-answer molecular assay for the diagnosis of group A streptococcal pharyngitis. *Expert Rev Mol Diag*. 2016;16(3):269-76.
30. Tanz RR, Ranniger EJ, Rippe JL, Dietz RL, Oktem CL, Lowmiller CL et al. Highly sensitive molecular assay for group A streptococci over-identifies carriers and may impact outpatient antimicrobial stewardship. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38:769-74.