

# Utilidad de las técnicas de diagnóstico rápido para la detección de *Streptococcus pyogenes*

BENJAMÍN HERRANZ<sup>a</sup>, ENRIQUE RODRÍGUEZ-SALINAS<sup>b</sup> Y BEATRIZ ORDEN<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Pediatría en Atención Primaria. Centro de Salud Las Rozas. Madrid. España.

<sup>b</sup>Pediatría en Atención Primaria. Centro de Salud Colmenar Viejo Norte. Madrid. España.

<sup>c</sup>Servicio de Microbiología y Parasitología. Centro de Especialidades Argüelles. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

bherranz@telefonica.net; erodriguez-salinas@pap.es; beatriz.orden@gmail.com

Se acepta que las faringitis estreptocócicas (FE) deben tratarse con antibióticos, y que el cultivo es diagnóstico aunque no excluya a los portadores de *Streptococcus pyogenes*<sup>1-3</sup>. La probabilidad de FE aumenta con la confluencia de ciertas variables clínicas y ausencia de otras (tabla 1), por lo que desde hace décadas se han propuesto diversas escalas<sup>4,5</sup>. Con los datos clínicos se puede descartar FE con seguridad en los pacientes poco característicos, pero múltiples estudios han demostrado que no tienen suficiente sensibilidad ni especificidad en los demás, de forma que, en ellos, el diagnóstico debería basarse en una prueba microbiológica<sup>3,6</sup>.

## Test rápido estreptocócico

Se puede detectar *S. pyogenes* por 3 métodos: a) cultivo, que tarda 18-48 h; b) test rápido estreptocócico (TRE), que detecta el antígeno carbohidrato específico de la pared celular

del grupo A en pocos minutos, y c) técnicas moleculares, que detectan fragmentos de ácidos nucleicos<sup>7</sup>.

Los primeros TRE se comercializaron hace dos décadas. Utilizaban la aglutinación con partículas de látex y la coagulación, de alta especificidad pero escasa sensibilidad. Se perfeccionaron con el enzoinmunoanálisis y sus variantes: inmunoanálisis liposómico, inmunoprecipitación, inmunocromatografía e inmunoanálisis óptico (IAO). Los TRE actuales son más sensibles, rápidos y fáciles de interpretar, pero no más específicos. Revisaremos sólo su aplicación en faringitis, aunque se pueden utilizar también en impétigo y anitis<sup>8</sup>. Tampoco incluiremos en esta revisión los nuevos test basados en biología molecular, que de momento son complejos y lentos<sup>7,9</sup>.

## Sensibilidad y especificidad de los test rápidos estreptocócicos

Se obtienen por comparación con el cultivo, así que hay que tener en cuenta que hay diversos procedimientos de cultivo, con sensibilidad y especificidad diferentes<sup>7,10</sup>. Habitualmente se utiliza como medio de cultivo el agar con sangre de carnero, que se incuba en una atmósfera variable. En la mayoría de los casos se puede identificar *S. pyogenes* en 18-24 h, pero no se debe dar por negativo hasta pasadas al menos 48 h<sup>11</sup>. Se han descrito falsos positivos del cultivo por confundir *Streptococcus milleri* y estreptococos beta-hemolíticos de los grupos C y G con *S. pyogenes*<sup>12</sup>. Si esto ocurre, un TRE negativo previo sería mal interpretado como un falso negativo. Ocasionalmente se producen falsos negativos del cultivo por técnica inadecuada (especialmente por la recogida del exudado). También por cepas de *S. pyogenes* resistentes a bacitracina y por otros motivos menos frecuentes<sup>13,14</sup>. El exudado, tanto para cultivo como para TRE, debe obtenerse frotando ambos pilares amigdalares y la faringe posterior, a ser posible sin tocar la lengua<sup>6</sup>. Para reducir los falsos negativos se puede realizar un doble cultivo en agar sangre, o utilizar medios de cultivo especiales, o técnicas moleculares. Según sus fichas técnicas, los actuales TRE tienen una sensibilidad alta (88-98%). Diversos trabajos han demostrado que, en la práctica, la sensibilidad es variable y casi siempre menor

### Puntos clave

- En los pacientes con poca probabilidad clínica, se puede descartar faringitis estreptocócica. En los demás, para evitar tratamientos innecesarios, es preciso recurrir a una prueba microbiológica: test rápido estreptocócico o cultivo.
- Ambas estrategias (test rápido estreptocócico o cultivo) cuentan con ventajas e inconvenientes.
- Un test rápido estreptocócico positivo es suficiente para confirmar faringitis estreptocócica e iniciar tratamiento antibiótico.
- Un test rápido estreptocócico negativo no es suficiente para descartar faringitis estreptocócica, por lo que hay que realizar un cultivo. Hasta el resultado del cultivo, el paciente no debe tratarse con antibióticos.



de lo que indica el fabricante (52,6-98,9%)<sup>7,9,15</sup>. No sólo depende del TRE, ya que el mismo puede presentar diferente sensibilidad en diferentes trabajos de evaluación incluso al utilizar el mismo procedimiento de cultivo de referencia<sup>7,9</sup>. Esto puede ocurrir por los motivos siguientes:

1. La sensibilidad baja cuando clínicamente es menos probable que se trate de una FE, y viceversa<sup>15-17</sup>. Por tanto, depende de la selección de la muestra.

**Tabla 1.** Factores clínicos que aumentan la probabilidad de faringitis estreptocócica

**Edad:** de 4 a 15 años (en especial de 4 a 10 años)

**Presencia de:**

1. Síntomas: fiebre, inicio brusco
2. Signos: exantema escarlatíniforme, exudado amigdalor parchado, adenitis local, intenso eritema y edema faringo-amigdalor, afeción de úvula, petequias en paladar blando

**Ausencia de:** tos, rinorrea, ronquera, conjuntivitis, aftas o estomatitis anterior, exantema macular sugerente de ser viral, diarrea, esplenomegalia

**Brotes epidémicos locales:** clases, colegios o pequeñas comunidades; más frecuentes al final del invierno y comienzo de la primavera

**Contacto** reciente con un paciente de faringitis estreptocócica demostrada

La combinación de varios de estos factores incrementa la probabilidad (p. ej., fiebre + exudado amigdalor + adenitis).

2. Puede ser negativo en exudados con poco antígeno, que sin embargo sí dan lugar a cultivos positivos<sup>10,18</sup>.

3. Baja si los que toman el exudado y/o realizan el TRE no han sido adiestrados (también ocurre con el cultivo)<sup>19</sup>.

4. Con algunos TRE se produjeron falsos negativos (y falsos positivos) por interpretación dudosa del resultado<sup>18,19</sup>, pero la lectura de los actuales es más segura.

Todos los TRE son menos sensibles que el cultivo de referencia<sup>7</sup>, aunque excepcionalmente un IAO fue más sensible que el cultivo en agar sangre<sup>20</sup>.

La especificidad de los TRE, incluso de los más antiguos, es muy alta (94-100%). Un TRE positivo no necesita confirmación por cultivo<sup>3</sup>. Los resultados falsos positivos se suelen deber a la interpretación dudosa del resultado<sup>19</sup>, aunque es posible que algunos sean por reacción cruzada con otras bacterias: *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equismilis* y *Streptococcus intermedius*, pueden expresar carbohidrato del grupo A, siendo su prevalencia en la faringe de la población desconocida. También son posibles falsos positivos por detección de cepas no viables de *S. pyogenes* en pacientes con tratamiento antibiótico<sup>21</sup>.

## Uso clínico de los test rápidos estreptocócicos

Un amplio estudio español demostró que en 1988-89 el 75% de las faringitis (incluidos niños y adultos) se trataba con antibióticos. El porcentaje subía al 98% si el diagnóstico era de "amigdalitis pultácea"<sup>22</sup>. En un estudio posterior realizado en urgencias pediátricas hospitalarias, se trató el 80,9% de las faringoamigdalitis, y sólo en un 0,5% se hizo una prueba mi-

crobiológica<sup>23</sup>. La prevalencia de FE suele ser del 5-10% en adultos y del 15-30% en niños<sup>3</sup>, de forma que unos 2 de cada 3 pacientes tratados no lo habrían requerido.

En los pacientes con poca probabilidad clínica, se debe descartar FE sin realizar TRE ni cultivo. De los demás (los sugerentes de FE en cualquier escala clínica), sólo alrededor del 50% tienen un cultivo positivo y los situados en la zona de mayor probabilidad de la escala llegan, como mucho, a tener alrededor del 70%<sup>6,24,25</sup>. Si queremos evitar tratamientos innecesarios sin perder sensibilidad, la única solución es recurrir a una prueba microbiológica. Salvo contadas excepciones<sup>25</sup>, incluso los primeros TRE fueron más sensibles que cualquier escala clínica. Sin embargo, sólo los actuales tienen una sensibilidad próxima a la del cultivo. La mayor utilidad actual de las escalas clínicas es delimitar si el paciente se sitúa en el grupo clínicamente probable (que requiere prueba microbiológica) o improbable (que descarta FE).

¿Es posible que algunos pacientes muy sugerentes de FE puedan ser tratados de forma empírica? En adultos con 3-4 criterios de la escala de Centor, algunos autores<sup>26</sup> consideran aceptable tanto realizar un TRE, como tratar sin TRE previo (especialmente si el TRE tuviera una sensibilidad menor del 80%). Sin embargo, la mayor parte de los expertos no considera acertada esta opción a ninguna edad<sup>3,24</sup>, aunque hay quien admite casos excepcionales<sup>2,6</sup>:

- Diagnóstico clínico de escarlatina
- Constelación completa de signos y síntomas clásicos de FE
- Miembro de la familia con FE demostrada
- Antecedente personal de fiebre reumática
- Antecedente familiar reciente de fiebre reumática

Salvo en estos pacientes excepcionales, ante un niño con probable FE las 2 estrategias recomendables son:

### Tomar cultivo a todos

Se puede esperar sin antibiótico hasta el resultado, o comenzar con antibiótico en los pacientes más afectados y suspenderlo si fuera negativo<sup>6</sup>. El cultivo tiene varias ventajas frente al TRE: detecta sólo *S. pyogenes* viables, permite realizar antibiograma, y detecta otras bacterias (algunas quizá susceptibles de tratamiento antibiótico, como los estreptococos beta-hemolíticos del grupo C y G)<sup>1,7</sup>. Su mayor inconveniente es que tarda al menos 18 h. En algunos países no es raro que se realicen cultivos en agar con sangre en pequeños laboratorios del propio consultorio. En España es excepcional.

### Realizar test rápido estreptocócico a todos

#### *TRE positivo*

Frente a la estrategia del cultivo, permite anticipar el tratamiento. El tratamiento temprano tiene varias ventajas: el paciente mejora antes, se incorpora antes al colegio (y los padres al trabajo), se reduce el período de contagio, y puede evitar alguna complicación supurada<sup>3</sup>. Sin embargo, el principal motivo por el cual se deben tratar con antibióticos las FE es para prevenir la fiebre reumática, y retrasar su inicio hasta 7-9 días no implica mayor riesgo<sup>1</sup>. El tratamiento temprano tampoco evita las recurrencias<sup>1,6</sup>.

#### *TRE negativo*

Hasta hace poco se consideraba de forma unánime que los TRE no tenían suficiente sensibilidad como para excluir el diagnóstico. Por lo tanto, en los negativos se debería hacer siempre un cultivo. En 2002 la Infectious Disease Society of America<sup>3</sup> admitió que un resultado negativo bastaba para excluir el diagnóstico en adultos (por la baja prevalencia de FE y riesgo casi inexistente de fiebre reumática), pero no en niños. Este es también el criterio de la mayoría de los autores<sup>6,7</sup>. Sólo algunos opinan que con la sensibilidad de los actuales TRE se podría prescindir del cultivo<sup>27</sup>, y otros proponen una opción intermedia: realizar cultivo solamente a los que tienen TRE negativo y alta probabilidad clínica de FE, para descartar, sólo en ellos, falsos negativos<sup>2,17</sup>.

Las 2 estrategias (cultivo o TRE) podrían reducir el consumo de antibióticos<sup>27,28</sup>. En la práctica, es posible que la reducción fuera menor de la esperada, ya que varios trabajos encontraron que no pocos médicos no modifican su intención de tratar con antibióticos a ciertos pacientes ni por un TRE negativo, ni siquiera por un cultivo negativo<sup>25,27,29</sup>. Consideramos que este es el mayor problema de cualquiera de ambas estrategias, ya que de nada sirve una prueba diagnóstica si se va a despreciar un resultado negativo.

El precio de los TRE, aun siendo unas 3 veces mayor que el del cultivo en agar con sangre, no es excesivo (3-5 euros). El coste-efectividad depende de otros muchos factores ajenos al precio del TRE, como su sensibilidad y especificidad; la prevalencia de FE (a menor prevalencia, menor valor predictivo positivo)<sup>6</sup>, o el precio de los antibióticos usados en los que son tratados<sup>20</sup> (la diferencia de precio entre la penicilina y, por ejemplo, algunas cefalosporinas, es muy notable). En algunos estudios, la estrategia más coste efectiva fue el tratamiento empírico con penicilina, en otros, el cultivo y el tratamiento sólo de los positivos, y en otros, el TRE (sería la más coste efectiva si los negativos no se confirmaran con cultivo, pero ya hemos mencionado que la mayoría de los autores opinan que deben confirmarse)<sup>9,30</sup>.

Se tarda lo mismo en recoger un exudado para TRE que para cultivo. Los actuales TRE se leen en 10 min o menos, pero si son negativos se requiere un segundo exudado para cultivo. El cultivo quita menos tiempo en la primera consulta, pero genera una segunda consulta, al menos telefónica, con el resultado. Ambas opciones requieren, por tanto, de tiempo, pero no necesariamente del médico, sino de un enfermero entrenado.

## Conclusión

En los pacientes con sospecha clínica de FE se requiere una prueba microbiológica, que puede ser TRE o cultivo. Cada una de estas 2 opciones cuenta con ventajas e inconvenientes. Si el TRE es negativo, se tome o no cultivo posterior, no se debe iniciar tratamiento antibiótico.



## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

- Gwaltney JM. Faringitis. En: Mandell, Douglas, Bennett, editores. Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica. 4.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, SA; 1997. p. 624-31.
- Hayden GF, Turner RB. Faringitis aguda. En: Nelson. Tratado de Pediatría. 17.ª ed. Madrid: Elsevier España SA; 2005. p. 1393-4.
- Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis. 2002;35:113-25.
- Institute for Clinical Systems Improvement. Acute Pharyngitis, Sixth edition, Mayo 2005. Disponible en: <http://www.icsi.org/knowledge/detail.asp?catID=29&itemID=147>
- Breese BB. A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. Am J Dis Child. 1977;131:514-7.
- Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med Decis Making. 1981;1:239-46.
- Bourbeau PP. Role of the microbiology laboratory in diagnosis and management of pharyngitis. J Clin Microbiol. 2003;41:3467-72.
- Clegg HW, Dallas SD, Roddey OF, Martin ES, Swetenburg RL, Koonce EW, et al, and Presbyterian Pediatric Research Group. Extraoral group A streptococcus infection: diagnostic accuracy and utility of rapid antigen testing. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:726-31.
- Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. Clin Microbiol Rev. 2004;17:571-80.
- Kuhn S, Davis DH, Katzko G, et al. Evaluation of the Strep A OIA assay versus culture methods: Ability to detect different quantities of group A streptococcus. Diagn Microbiol Infect Dis. 1999;34:275-80.
- Armengol CE, Schlager TA, Hendley JO. Sensitivity of a rapid antigen detection test for group A streptococci in a private pediatric office setting: answering the Red Book's request for validation. Pediatrics. 2004;113:924-6.
- Hamrick HJ, Mangum ME. Beta-hemolytic Streptococcus milleri group misidentified as Streptococcus pyogenes on throat culture. Pediatr Infect Dis J. 1999;18:75-6.
- Pérez-Trallero E, García C, Orden B, et al. Dissemination of emm28 erythromycin-, clindamycin- and bacitracin-resistant Streptococcus pyogenes in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23:123-6.
- Schroeder S, Procop GW. False positive strep A antigen test. Pediatr Infect Dis J. 2000;19:672.
- Hall MC, Kieke B, Gonzales R, et al. Spectrum bias of a rapid antigen detection test for group A b-Hemolytic streptococcal pharyngitis in a pediatric population. Pediatrics. 2004;114:182-6.
- Giesecke KE, Roe MH, MacKenzie T, et al. Evaluating the American Academy of Pediatrics Diagnostic Standard for Streptococcus pyogenes pharyngitis: Backup culture versus repeat rapid antigen testing. Pediatrics. 2003;111:666-70.
- Edmonson MB, Farwell KR. Relación entre la probabilidad clínica de faringitis por estreptococo del grupo A y la sensibilidad de una prueba para la detección rápida del antígeno en un consultorio pediátrico. Pediatrics (Ed esp). 2005;59:77-83.
- Baker DM, Cooper RM, Rhodes C, et al. Superiority of conventional culture technique over rapid detection of group A Streptococcus by optical immunoassay. Diag Microbiol Infect Dis. 1995;21:61-4.
- Donatelli J, Macone A, Goldmann DA, Poon R, Hinberg I, Nanji A, et al. Rapid detection of group A streptococci: comparative performance by nurses and laboratory technologists in pediatric satellite laboratories using three test kits. J Clin Microbiol. 1992;30:138-42.
- Webb KH. Does culture confirmation of high-sensitivity rapid streptococcal tests make sense? A medical decision analysis. Pediatrics. 1998;101. Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/2/e2>
- Johnson DR, Kaplan EL. False-positive rapid antigen detection test results: Reduced specificity in the absence of group A streptococci in the upper respiratory tract. J Infect Dis. 2001;183:1135-7.
- Estudio Nacional de la Infección Respiratoria (ENIR). Madrid: Gabinete de estudios sociológicos SOCIMED SA y Laboratorios Lilly SA; 1990.
- Ochoa C, Vilela M, Cueto M, Eiros JM, Inglada L, y el Grupo Español de Estudio de los Tratamientos Antibióticos. Adecuación del tratamiento de la faringoamigdalitis aguda a la evidencia científica. An Pediatr (Barc). 2003;59:31-40.
- MacIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. JAMA. 2004;291:1587-95.
- Burke P, Bain J, Lowes A, et al. Rational decisions in managing sore throat: evaluation of a rapid test. Br Med J (Clin Res Ed). 1988;297:114.
- Cooper R J, Hoffman JR, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hickner JM, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. Ann Intern Med. 2001;134:509-17.
- 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;52:212-9.
- Linder JA, Bates DW, Lee GM, et al. Antibiotic treatment of children with sore throat. JAMA. 2005;294:2354-6.
- Park SY, Gerber MA, Tanz RR, Hickner JM, Galliher JM, Chuang I, et al. Conducta clínica ante los niños y adolescentes con faringitis aguda. Pediatrics (Ed esp). 2006;61:382-8.
- Tsevat J, Kotagal UR. Management of sore throat in children. A cost-effectiveness analysis. Arch Pediatr Adolesc Med. 1999;153:681-8.

## Bibliografía recomendada

Institute for Clinical Systems Improvement. Acute Pharyngitis, Sixth edition, Mayo 2005. Disponible en: <http://www.icsi.org/knowledge/detail.asp?catID=29&itemID=147>

Guía de práctica clínica sobre faringitis aguda. Excelente.

Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. Clin Microbiol Rev. 2004;17:571-80.

Incluye un apartado sobre coste-efectividad y este comentario sobre un aspecto que consideramos fundamental: "En 2 encuestas, aproximadamente el 40% de los médicos admitieron continuar con el tratamiento antibiótico incluso después de haber sido informados de la negatividad del cultivo".

MacIsaac 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.

Estudio observacional que compara 6 estrategias de actuación. Cualquiera que utilice cultivo o test rápido reduce la prescripción innecesaria de antibióticos.

Giesecke KE, Roe MH, MacKenzie T, Todd JK. Evaluating the American Academy of Pediatrics Diagnostic Standard for Streptococcus pyogenes pharyngitis: Backup culture versus repeat rapid antigen testing. Pediatrics. 2003;111:666-70.

Este estudio y otros 2 más (referencias 15 a 17) demuestran cómo la sensibilidad del test varía proporcionalmente a la probabilidad clínica de faringitis estreptocócica (usando diversas escalas).