

Relación entre la probabilidad clínica de faringitis por estreptococos del grupo A y la sensibilidad de una prueba para la detección rápida del antígeno en un consultorio pediátrico

M. Bruce Edmonson, MD, MPH^a, y Kathryn R. Farwell

OBJETIVO: La sensibilidad de una prueba para la detección rápida del antígeno (PDRA) en la faringitis por estreptococos del grupo A (EGA) tiene una importancia decisiva para saber su coste-eficacia y si es necesario un cultivo faríngeo como confirmación del resultado. Se ha valorado una PDRA de segunda generación para determinar si su sensibilidad varía a través del amplio espectro clínico de los pacientes a quienes se practican pruebas para EGA en la práctica pediátrica ambulatoria.

MÉTODOS: Se utilizaron los registros de una clínica pediátrica para identificar 1.184 visitas de pacientes consecutivos a quienes se practicó una PDRA. En una revisión de las historias clínicas, efectuada con carácter ciego, se calcularon las puntuaciones McIsaac para estimar por separado la probabilidad clínica, previa a la prueba, de una faringitis por EGA en las visitas cuyo resultado PDRA fue positivo ($n = 384$) y en aquellas otras cuyo resultado fue falso negativo ($n = 65$). Para estimar la sensibilidad de la prueba se asumió que los resultados PDRA positivos fueron verdaderos positivos.

RESULTADOS: Al aumentar la probabilidad clínica de EGA se produjeron unos aumentos escalonados de la sensibilidad de PDRA (de 0,67 a 0,88; $p = 0,03$ para la tendencia). La sensibilidad fue baja (0,73; intervalo de confianza del 95%, 0,62-0,86) en los pacientes en quienes era clínicamente improbable una faringitis por EGA (puntuación McIsaac ≤ 2); en cambio, fue alta (0,94; intervalo de confianza del 95%, 0,89-0,99) en los pacientes menores de 15 años con exudado amigdalal y sin tos. Los resultados PDRA falsos negativos se asociaron con un crecimiento más escaso de EGA, en comparación con los obtenidos a partir de una muestra aleatoria de pacientes a quienes sólo se practicaron cultivos faríngeos primarios (prueba de la suma de rangos de Wilcoxon; $p < 0,001$).

CONCLUSIONES: En los pacientes pediátricos en quienes era clínicamente improbable una faringitis por EGA, según lo indicaba una puntuación McIsaac ≤ 2 , la sensibilidad de una prueba de segunda gene-

ración para la detección rápida del antígeno puede caer por debajo de los umbrales descritos para el coste-eficacia. En los niños con exudado amigdalal y sin tos, la prueba puede tener la sensibilidad suficiente para cumplir las normas pediátricas actuales en relación con las pruebas realizadas con carácter único.

La posesión de una sensibilidad suficiente tiene una importancia decisiva para saber si una prueba para la detección rápida del antígeno (PDRA) tiene un coste-eficacia favorable para el diagnóstico y tratamiento de la faringitis por estreptococos del grupo A (EGA) en el niño^{1,2}. Si la PDRA se utiliza como prueba única, su sensibilidad debe ser igual o superior a la de los cultivos faríngeos realizados en el consultorio^{3,4}. La evidencia disponible es variable con respecto a si la sensibilidad de las PDRA cumple^{5,6} o no cumple⁷⁻¹⁰ esta norma. Como hecho fundamental, se debate si un cultivo faríngeo realizado en el consultorio posee la suficiente sensibilidad como para servir de referencia en la valoración de las pruebas antigénicas rápidas¹¹⁻¹³.

En el debate sobre el rendimiento de las PDRA no se ha considerado en general si la sensibilidad puede depender también de las características clínicas de los niños investigados. Al menos en el adulto, en un estudio reciente practicado en un servicio de urgencias se ha observado una estrecha relación directa entre la sensibilidad de las PDRA y la probabilidad clínica de faringitis por EGA¹⁴. En otros 2 estudios se alcanzaron conclusiones contradictorias acerca de si esta relación ocurría también en el niño; sin embargo, en ambos estudios se emplearon pruebas de aglutinación del látex, relativamente insensibles^{15,16}. En un tercer estudio pediátrico se valoró una PDRA más sensible de segunda generación y se halló una sensibilidad más baja en los niños que no presentaban ciertas características clínicas de la faringitis por EGA, aunque el efecto era moderado y carecía de significación estadística¹⁷.

Es biológicamente posible que un tal efecto del espectro clínico¹⁸ pueda ocurrir en los niños investigados en relación con una faringitis por EGA. Es más probable que los niños con una faringitis leve presenten un escaso crecimiento faríngeo de EGA, en comparación con aquellos con signos y síntomas clásicos^{19,20}, a pesar de que las características clínicas tienen una escasa rela-

^aDivision of General Pediatrics and Adolescent Medicine, Department of Pediatrics, University of Wisconsin Medical School, Madison, Wisconsin. EE.UU.

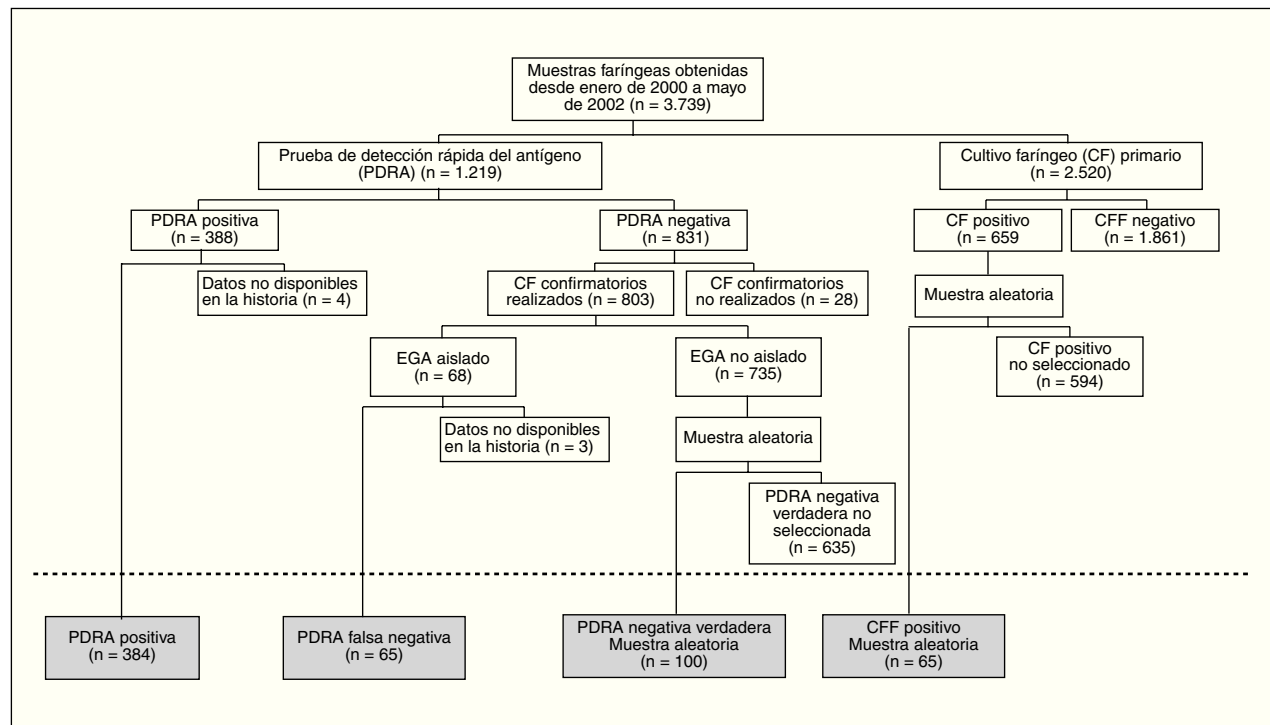


Fig. 1.

ción con el desarrollo de anticuerpos antiestreptocócicos o con el riesgo de fiebre reumática^{15,16,21}. A través de diversas fuentes se sabe que la sensibilidad de las pruebas de detección rápida depende, en parte, de la presencia de cantidades suficientes del antígeno EGA en la muestra de la prueba^{5-7,12,22-25}.

Dada nuestra preocupación de que una PDRA sensible de segunda generación pudiera ofrecer unos resultados mediocres en los niños con faringitis leve o no clásica por EGA, y de que el uso indiscriminado de esta prueba no presentara un coste-eficacia favorable, se diseñó un estudio para estimar la sensibilidad global de una PDRA de segunda generación en una serie consecutiva de pacientes visitados en un consultorio de pediatría general, así como para determinar si su sensibilidad varía en relación con la probabilidad clínica de que exista una faringitis por EGA. También se estudiaron cultivos faríngeos cuantitativos en nuestros pacientes para determinar si los resultados PDRA falsos negativos podrían asociarse con la recuperación de escasas cantidades de EGA en los frotis faríngeos.

MÉTODOS

Ámbito del estudio

Todos los sujetos se seleccionaron de entre los pacientes visitados en una clínica pediátrica de Madison, Wisconsin (EE.UU.), perteneciente al University Wisconsin Hospital and Clinics. Esta instalación funciona como clínica de asistencia primaria y como servicio de urgencias fuera de horas y en los fines de semana. El personal de la clínica está constituido por pediatras generales universitarios, una enfermera práctica, estudiantes de medicina, residentes de pediatría y pediatras extrahospitalarios. Aproximadamente el 77% de los 21.547 pacientes visitados en

la clínica en 2002 poseían diversas coberturas de asistencia sanitaria por capitación o contractual; el 13%, por otros seguros comerciales; el 7%, por Medicaid/General Assistance, y el 3% carecía de seguros.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de carácter comparativo, retrospectivo y transversal, de los archivos de laboratorio y las historias clínicas de pacientes (< 24 años) que acudieron de forma consecutiva a la clínica entre enero de 2000 y mayo de 2002, y a quienes se practicó una prueba diagnóstica para detectar EGA faríngeos. Según el protocolo clínico, los médicos podían solicitar una PDRA *in situ* o enviar un cultivo faríngeo (CF) primario al laboratorio del hospital. Tras un debate entre el personal de plantilla de la clínica, los factores que inclinaban al empleo de la PDRA (en lugar de un CF primario) fueron los siguientes: obstáculos previsibles al seguimiento y al tratamiento por vía telefónica; asistencia fuera de horas; juicio clínico de una probable faringitis por EGA y de que no debería retrasarse el tratamiento, y preferencias del médico. En la práctica clínica no se solicitaba una prueba diagnóstica (CF o PDRA) para EGA en los casos en que los pacientes ya estaban recibiendo un agente antimicrobiano sistémico. Cuando la PDRA era negativa, se remitía sistemáticamente una muestra de confirmación para CF al laboratorio del hospital. El personal de la clínica llevaba un libro de registro donde se anotaban los resultados de cada PDRA y CF realizados.

Para el análisis primario se restringió la muestra a todos los pacientes a quienes se había practicado una PDRA. A continuación, se utilizaron los resultados de las pruebas, obtenidos del libro de registro, para seleccionar los sujetos de acuerdo con el siguiente esquema: a) todos los pacientes con un resultado PDRA positivo; b) todos los pacientes con un resultado PDRA falso negativo (CF confirmatorio positivo para EGA); y c) una muestra aleatoria de pacientes con un resultado PDRA verdadero negativo (CF confirmatorio negativo). Se excluyó de la muestra a un número reducido de pacientes por imposibilidad de localizar los registros o por no haber efectuado el CF confirmatorio, a pesar de que la PDRA fuera negativa (fig. 1).

Se diseñó un segundo análisis para determinar si los resultados PDRA falsos negativos se asociaban con un crecimiento escaso de EGA en el CF. A este respecto, se compararon los 2 grupos siguientes: a) pacientes casos (antes descritos) con un resultado PDRA falso negativo, y b) controles no emparejados, elegidos aleatoriamente entre los pacientes con un CFF primario positivo durante el período de estudio.

Se utilizaron elementos de identificación de los pacientes para vincular los datos del libro de registro y los del laboratorio, se asignó un número generado de forma aleatoria a cada sujeto elegido y se introdujeron los resultados de la prueba en una base de datos informatizados (Epi-Info 2000, CDC, Atlanta, Estados Unidos). A continuación, se obtuvieron y fotocopiaron todos los datos de la historia (notas telefónicas, notas manuscritas y transcripciones de las visitas) importantes en cada visita. Para lograr un resumen no sesgado de la información de las historias, se eliminaron de las fotocopias los elementos de identificación (nombre, número de registro, fecha de la visita) y cualquier información acerca del resultado de la visita (resultados de PDRA/CF, diagnóstico o tratamiento). Finalmente, se resumieron los datos clínicos según un formato diseñado prospectivamente donde se incluía lo siguiente: edad, sexo, fecha de la visita (mes/año), historia aportada por el paciente o los padres (dolor de garganta, temperatura > 38 °C, tos, mucosidad nasal, diagnóstico de faringitis por EGA en el mes anterior, y exposición escolar o doméstica a EGA) y datos de exploración física (temperatura > 38 °C, tumefacción o exudado amigdalares, adenopatía cervical anterior dolorosa o no a la presión). Se interpretó que la ausencia de una anotación en la historia sobre un determinado síntoma (p. ej., tos) significaba que éste no existía, y la discrepancia en anotaciones, que sí existía. La información contradictoria sobre los datos de exploración física se resolvió a favor de lo que indicaba el médico encargado.

El principal parámetro de interés en este estudio fue la probabilidad, anterior a la prueba, de faringitis por EGA, que se estimó mediante un esquema clínico de puntuación del dolor de garganta, desarrollado por McIsaac^{26,27}. Esta puntuación se ha validado prospectivamente en una población mixta de niños y adultos; para utilizarla, se registra 1 punto para cada uno de los datos siguientes: temperatura manifestada o registrada > 38 °C, ausencia de tos, adenopatía cervical anterior dolorosa a la presión, tumefacción o exudado amigdalares y edad < 15 años. Según el método de McIsaac, se sumaron los puntos hasta una puntuación máxima permisible de 4.

Recogida y procesamiento de los CF

Durante los primeros 11 meses del estudio, se obtuvieron las muestras faríngeas mediante 2 escobillones: uno para la PDRA y otro para el CF confirmatorio en los resultados PDRA negativos. En el resto del período de estudio se obtuvieron las muestras con doble escobillón (Culturette II, Becton-Dickinson, Cockeysville, Estados Unidos). La técnica del cultivo faríngeo no se estandarizó, aunque los facultativos conocían las recomendaciones sobre los lugares de elección para obtener la muestra (lechos amigdalares y pared posterior de la faringe, evitando la lengua y el paladar blando²⁸). Las muestras de PDRA se procesaron inmediatamente *in situ* en el laboratorio clínico, y las muestras para cultivo confirmatorio se enviaron al laboratorio del hospital.

Procedimientos PDRA y estándar de referencia

La PDRA se llevó a cabo con CARDS Q.S. Strep A (Quidel Corp., San Diego, Estados Unidos), un inmunoanálisis de flujo lateral que utiliza indicadores quimiocromográficos para detectar EGA. Diplomados en enfermería y técnicos de laboratorio fueron los encargados de realizar la prueba en un laboratorio clínico *in situ*. En cada prueba se efectuaron controles positivos y negativos; además, siguiendo las indicaciones del fabricante sobre la interpretación de los cambios de color en las ventanas de control o pocillos de la prueba, se repitió el análisis en una nueva muestra si el resultado no se consideraba válido. Microbiólogos del laboratorio central del hospital llevaban a cabo periódicamente pruebas de aptitud del personal clínico y revisaban los registros de la PDRA.

En el laboratorio del hospital, los cultivos de confirmación de las muestras faríngeas se sembraban en placa con agar-sangre de carnero al 5% en el plazo de media hora de su recepción, se incubaban anaeróbicamente a 35-37 °C durante toda la noche y se leían en las 2 mañanas siguientes. Las placas con subcultivos (en agar-sangre) se inoculaban para determinar las colonias β -hemolíticas. La confirmación de éstas como EGA se realizaba por aglutinación del látex (PATHoDx, Remel, Lenexa, Estados Unidos) o por detección de pirrolidoniil peptidasa en disco (PYR Disk, Remel). El crecimiento de EGA se cuantificó sistemáticamente en una escala de 1+ (escasas colonias) a 5+ (muchas): 1+ y 2+ se definían según el número de colonias (1-20 y > 20, respectivamente) en el primer cuadrante, 3+ si las colonias llenaban el primer cuadrante, 4+ si llenaban al menos el primer y el segundo cuadrantes, y 5+ cuando el crecimiento se propagaba al cuarto cuadrante. El desconocimiento de los resultados de la PDRA por parte de los microbiólogos del hospital quedaba garantizado por la separación física de la clínica y el laboratorio, y porque las etiquetas de las placas de cultivo no indicaban si el origen de la muestra era un CF primario o un CF de confirmación (PDRA-negativo).

Análisis estadístico

No se pudo calcular directamente la sensibilidad de PDRA debido a que los resultados positivos en los pacientes no se comprobaron sistemáticamente por cultivo del frotis faríngeo. Sin embargo, la PDRA utilizada en este estudio²⁹, al igual que otras pruebas de segunda generación^{5,17,30-33}, tienen una especificidad tan elevada (de 0,93 a 0,99) que, para los propósitos del estudio, asumimos que todos los resultados PDRA positivos fueron verdaderos positivos. De acuerdo con ello, para estimar la sensibilidad de PDRA se dividió el número de resultados positivos por la suma de positivos y falsos negativos. Los intervalos de confianza para estimar la sensibilidad de PDRA se basaron en la aproximación normal a la proporción binomial o, en muestras pequeñas, en el método de puntuación de Wilson³⁴. Se utilizó la prueba de la χ^2 para investigar las relaciones entre los distintos factores clínicos y los resultados de PDRA. La prevalencia de las distintas características clínicas y las tasas de prevalencia de EGA según los diferentes estratos se derivaron de las proporciones ponderadas de las muestras de la prueba (antes descritas). Se utilizó el análisis de regresión logística con variables múltiples con un enfoque de eliminación retrogrado ($p < 0,10$ de entrada y 0,05 de mantenimiento) para identificar los diferentes factores clínicos (y sus términos de interacción de primer grado) que se asociaban independientemente con una mayor probabilidad de obtener un resultado PDRA positivo (frente a un falso negativo). La prueba de la suma de rangos de Wilcoxon se empleó para comparar los resultados semicuantitativos de los cultivos faríngeos de los casos y los controles.

El protocolo del estudio fue revisado por el Health Sciences Human Subjects Committee of the University of Wisconsin-Madison, que obvió la necesidad de solicitar el consentimiento informado de los sujetos.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se remitieron 1.219 muestras faríngeas para PDRA (fig. 1). Los resultados de 35 (2,9%) muestras se excluyeron del análisis debido a que no se practicaron cultivos faríngeos confirmatorios, a pesar del resultado negativo de PDRA ($n = 28$) o a que no se hallaron anotaciones relevantes en las historias clínicas ($n = 7$). De las 1.184 pruebas restantes que pudieron valorarse, los resultados PDRA fueron positivos en 384 y falsos negativos en 65. Tras asumir que todos los resultados PDRA positivos fueron verdaderos positivos, la sensibilidad global de PDRA fue de 0,86 (384/449; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,83-0,89), y la prevalencia global de EGA en los pacientes investigados con PDRA fue de 0,38 (449/1.184; IC del 95%, 0,35-0,41).

TABLA 1. Prevalencia de la faringitis por estreptococos del grupo A (EGA) y sensibilidad de una prueba para la detección rápida del antígeno (PDRA) según determinadas características del paciente

Características del paciente	Pacientes investigados PDRA positiva (n = 1.184) N.º (%) ^a	PDRA falsa negativa (n = 384) N.º (%)	Sensibilidad estimada de PDRA ^b (n = 65) N.º (%)	Prevalencia de EGA	(IC del 95%)	p
<i>Edad (años)</i>						
0-4	264 (22,4)	73 (19,0)	7 (10,8)	0,3	0,91 (0,83-0,96)	0,019 (tendencia)
5-9	495 (42,0)	224 (58,3)	36 (55,4)	0,52	0,86 (0,81-0,90)	
10-14	246 (20,9)	68 (17,7)	16 (24,6)	0,34	0,81 (0,71-0,88)	
15+	179 (15,2)	19 (4,9)	6 (9,2)	0,13	0,76 (0,57-0,89)	
<i>Sexo</i>						
Varones	557 (47,0)	192 (50,0)	34 (52,3)	0,4	0,85 (0,80-0,89)	0,730
Mujeres	627 (53,0)	192 (50,0)	31 (47,7)	0,36	0,86 (0,81-0,90)	
<i>Historia de odinofagia</i>						
Sí	972 (82,1)	334 (87,0)	50 (76,9)	0,4	0,87 (0,83-0,90)	0,033
No	212 (17,9)	50 (13,0)	15 (23,19)	0,31	0,77 (0,65-0,86)	
<i>Historia de tos</i>						
No	752 (63,0)	290 (75,5)	36 (55,4)	0,43	0,89 (0,86-0,92)	< 0,001
Sí	432 (36,4)	94 (24,5)	29 (44,6)	0,28	0,76 (0,68-0,83)	
<i>Síntomas nasales</i>						
No	647 (54,6)	243 (63,3)	36 (55,4)	0,43	0,87 (0,83-0,90)	0,224
Sí	537 (45,4)	141 (36,7)	29 (44,6)	0,32	0,83 (0,77-0,88)	
<i>Faringitis por EGA en el mes anterior</i>						
Sí	51 (4,3)	43 (11,2)	1 (2,3)	0,84	0,98 (0,94-1,00)	0,015
No	1.133 (95,7)	341 (88,8)	64 (98,5)	0,36	0,84 (0,80-0,87)	
<i>Fiebre</i>						
Sí	570 (48,3)	189 (49,2)	36 (55,4)	0,39	0,84 (0,79-0,88)	0,357
No	614 (51,7)	195 (50,8)	29 (44,6)	0,37	0,87 (0,82-0,91)	
<i>Exudado o tumefacción amigdalares</i>						
Sí	601 (50,8)	230 (59,9)	26 (40,0)	0,42	0,90 (0,86-0,93)	0,002
No	583 (49,2)	154 (40,1)	39 (60,0)	0,33	0,80 (0,74-0,85)	
<i>Adenopatía cervical anterior dolorosa a la presión</i>						
Sí	276 (23,3)	117 (30,5)	19 (29,2)	0,48	0,86 (0,79-0,91)	0,84
No	908 (76,7)	267 (69,5)	46 (70,8)	0,34	0,85 (0,81-0,89)	

^aLos números y porcentajes de esta columna están basados en una distribución ponderada de valores para todos los pacientes que presentaban una faringitis por EGA (n = 449) y de los valores de una muestra aleatoria (n = 100) de los 735 pacientes restantes que no presentaban EGA.

^bLa sensibilidad de la prueba se estimó mediante la siguiente fórmula: (resultados PDRA positivos) ÷ (resultados PDRA positivos + resultados PDRA falsos negativos). (Véanse Métodos.)

IC: intervalo de confianza.

TABLA 2. Sensibilidad de una prueba para la detección rápida del antígeno (PDRA) según la probabilidad clínica de presentar una faringitis por estreptococos del grupo A (EGA)

Probabilidad clínica de faringitis por EGA	Pacientes investigados (n = 1.184) N.º (%) ^b	PDRA positiva (n = 384) N.º (%)	PDRA falsa negativa (n = 65) N.º (%)	Prevalencia de EGA	Sensibilidad estimada de PDRA ^c (IC del 95%)	p
<i>Puntuación de McIsaac^a</i>						
1	32 (2,7)	2 (0,5)	1 (1,5)	0,09	0,67 (0,20-0,98)	0,03 (tendencia)
2	208 (17,6)	34 (8,9)	12 (18,5)	0,22	0,74 (0,60-0,84)	
3	520 (44,1)	163 (42,4)	26 (40,0)	0,36	0,86 (0,80-0,90)	
4	424 (36,0)	185 (48,2)	26 (40,0)	0,5	0,88 (0,83-0,92)	

^aUn punto por cada uno de los siguientes datos: a) historia o medición de temperatura > 38 °C; b) ausencia de tos; c) presencia de adenopatía cervical anterior dolorosa a la presión, tumefacción o exudado amigdalares, y d) edad < 15 años. Puntuación máxima admisible: 4.

^bLos números y porcentajes de esta columna están basados en una distribución ponderada de las puntuaciones de McIsaac para los 449 pacientes que presentaban una faringitis por EGA y de una muestra aleatoria (n = 100) de los 735 pacientes restantes que no presentaban EGA.

^cLa sensibilidad de la prueba se estimó mediante la siguiente fórmula: (resultados PDRA positivos) ÷ (resultados PDRA positivos + resultados PDRA falsos negativos). (Véanse Métodos.)

IC: intervalo de confianza.

Los médicos tenían libertad para solicitar un CF en cualquier paciente, y en una revisión de una muestra aleatoria de historias clínicas (n = 100) de entre los 2.530 pacientes a quienes se practicó un CF primario se observó que estos pacientes presentaban clínicamente unas menores probabilidades de tener EGA (el 31,0% presentaban una puntuación McIsaac ≤ 2, frente al 20,2% de los pacientes a quienes se practicó una PDRA [p = 0,01]). La prevalencia de EGA, 0,26 (659/2.530; IC del 95%, 0,24-0,28), era menor en los pacientes en los que se solicitó un CF primario, en comparación con los que se practicó una PDRA.

En la tabla 1 se muestran los resultados de PDRA estratificados según las características clínicas de los pa-

cientes estudiados. Las comparaciones con variable única muestran que la sensibilidad de la prueba aumentaba (p < 0,05) en los siguientes casos: edad menor del paciente (en incrementos de 5 años), presencia de odinofagia, ausencia de tos, tratamiento reciente de una faringitis por EGA, o presencia de exudado o tumefacción amigdalares a la exploración física. No se halló ninguna variación estadísticamente significativa de la sensibilidad de PDRA en relación con los siguientes factores: sexo del paciente, año de la visita, estación del año, historia de mucosidad nasal, fiebre, adenopatías cervicales anteriores dolorosas a la presión o historia de exposición reciente doméstica o escolar a un caso diagnosticado de faringitis por EGA.

TABLA 3. Crecimiento de EGA en los cultivos faríngeos de los pacientes con un resultado PDRA falso negativo, en comparación con el crecimiento observado en los pacientes con un cultivo primario de faríngeo (CF) positivo

	Crecimiento de EGA en el cultivo del frotis faríngeo ^a				
Resultado de la prueba PDRA falsa negativa (n = 65)	1+	2+	3+	4+	5+
CF primario positivo (n = 65) ^b	16	14	24	9	2
	9	4	20	10	22

^aPuntuación de 1+ a 5+ del crecimiento semicuantitativo, desde un crecimiento escaso (1-20 colonias en el primer cuadrante de la placa de cultivo) hasta un crecimiento intenso (colonias presentes en los 4 cuadrantes). (Véanse Métodos.)

^bp < 0,001, prueba de la suma de rangos de Wilcoxon.

^cResultados basados en una muestra aleatoria (n = 65) de los 659 cultivos positivos observados durante el período de estudio en los pacientes a quienes se practicó únicamente un cultivo faríngeo primario.

En la tabla 2 se observa una relación directa escalonada entre la probabilidad clínica de EGA (según la puntuación de McIsaac) y la sensibilidad estimada de PDRA (límites, 0,67-0,88; p = 0,03 para la tendencia). En los 240 (20,2%) pacientes con una puntuación de McIsaac ≤ 2, la sensibilidad de la prueba fue de 0,73 (IC del 95%, 0,62-0,86). En estos 240 pacientes se realizaron en total 444 pruebas (240 PDRA + 204 CF confirmatorios) y 13 (26,5%) de 49 infecciones por EGA en este grupo no se detectaron hasta que se dispuso de los resultados de los cultivos confirmatorios.

En un análisis de variables múltiples limitado a los 449 pacientes con EGA, hubo 3 factores que se asociaron independientemente (p < 0,05) con una mayor probabilidad de que el resultado de PDRA fuera positivo (frente a falso negativo): a) exudado amigdalario (*odds ratio* ajustada [ORa] = 3,7; IC del 95%, 1,7-7,7); b) edad < 15 años (ORa = 3,1; IC del 95%, 1,1-8,8), y c) ausencia de tos (ORa = 2,4; IC del 95%, 1,4-4,2). Basándonos en las distribuciones ponderadas de estos 3 parámetros en nuestra muestra, se estimó que 180 (15,2%) de los 1.184 pacientes investigados presentaban la totalidad de estos 3 factores; la prevalencia de EGA (0,55) y la sensibilidad de PDRA (0,94, IC del 95%, 0,89-0,99) eran particularmente elevadas en este grupo. En cambio, se estimó que sólo 33 (2,8%) de los 1.184 sujetos investigados tenían ≥ 15 años, presentaban tos y carecían de exudado amigdalario; las estimaciones de la prevalencia de EGA (0,12) y de la sensibilidad de PDRA (0,50) fueron particularmente bajas en este grupo, aunque estas estimaciones son imprecisas porque se basan sólo en 4 casos de EGA (2 de los cuales se detectaron por PDRA) en este pequeño grupo de pacientes.

En una comparación del subgrupo de pacientes < 3 años (n = 109) frente a los pacientes de 3-4 años (n = 155), se observó que los pacientes más jóvenes tenían más probabilidades de presentar una puntuación de McIsaac ≤ 2 (el 22,0 frente al 7,1%; p < 0,001) y menos probabilidades de tener EGA (prevalencia, 0,12 frente a 0,43; p < 0,001). Aunque la valoración precisa del rendimiento de la prueba en los niños < 3 años quedó limitada por el pequeño número de pacientes con EGA, se halló que la sensibilidad de la prueba era de 0,85 (IC del 95%, 0,54-0,98) en este grupo. No se observó ninguna variación estadísticamente significativa de la sensibilidad, se-

gún la puntuación de McIsaac, en el grupo de pacientes < 3 años.

En la tabla 3 se observan los resultados semicuantitativos de los cultivos faríngeos con EGA en los 65 pacientes con resultados PDRA falsos negativos. En comparación con el crecimiento de EGA en una muestra aleatoria de pacientes de control con un CF primario positivo, el menor crecimiento de EGA se asoció estrechamente con el hecho de presentar un resultado PDRA falso negativo (p < 0,001, prueba de la suma de rangos de Wilcoxon). Aunque los casos y los controles se extrajeron de diferentes tramas de muestreo, los sujetos tenían edades similares (mediana = 7 frente a 8 años, respectivamente) y también unas puntuaciones de McIsaac similares (el 26,1 frente al 23,1% presentaba puntuaciones ≤ 2).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que existe una importante variación en la sensibilidad de la PDRA a través del amplio espectro clínico de pacientes investigados a causa de una posible faringitis por EGA en una clínica de pediatría general. La sensibilidad de la prueba estuvo directamente relacionada con la probabilidad clínica global de EGA y aumentó especialmente en los casos en que existía exudado faríngeo. También se observó que los resultados falsos negativos se asociaban con un crecimiento de EGA faríngeo más escaso de lo esperado en los cultivos de confirmación, hallazgo que confirma otros resultados de laboratorio previos^{5-7,12,22-25} y presta verosimilitud biológica a nuestras observaciones clínicas.

Aunque la recogida de los datos fue retrospectiva, se utilizó un parámetro previamente validado para estimar la probabilidad clínica de faringitis por EGA^{26,27} y se calcularon las puntuaciones de probabilidad independientemente de los resultados de la prueba. Los procedimientos clínicos también proporcionan una certeza razonable de que las pruebas antigénicas rápidas y los CF estándar de referencia se interpretaron independientemente entre sí y sin que hubiera acceso a la información clínica de los pacientes. Se valoró únicamente una PDRA de segunda generación, por lo que no pueden extrapolarse directamente nuestros resultados a otros inmunoanálisis rápidos para EGA; sin embargo, debemos señalar que nuestra estimación de la sensibilidad global de la prueba fue comparable a los valores descritos con anterioridad para el mismo producto²⁹ y para un inmunoanálisis óptico comúnmente utilizado (resumido por Webb¹). Nuestras estimaciones de sensibilidad se basaron en los datos de una clínica cuyos facultativos utilizaron el criterio clínico para decidir la práctica o no de una PDRA, pero nuestros hallazgos todavía serían aplicables a otros ámbitos si se toma en consideración la mezcla de casos (objetivados con la puntuación de McIsaac). En general, la aplicación no selectiva de esta PDRA aumentaría probablemente la proporción de pacientes investigados con puntuaciones bajas de McIsaac; y, a su vez, aumentaría la proporción de resultados falsos negativos.

Una limitación del diseño de nuestro estudio retrospectivo consiste en que los facultativos no registran necesariamente la historia clínica y los datos de explora-

ción física antes de ver los resultados de PDRA. Es posible que los signos y síntomas de faringitis por EGA se adjudiquen falsamente a algunos pacientes después de conocer los resultados (positivos) de PDRA. Sin embargo, se observó que la sensibilidad de PDRA estaba relacionada con la edad del paciente y con la historia de faringitis reciente por EGA, 2 factores que no es probable que se influyan por el sesgo de recuerdo.

Otra limitación de nuestro estudio es que se utilizó un solo CF como estándar de referencia. Los CF se sembraron en el laboratorio del hospital, se cultivaron anaeróbicamente y se reforzaron por el uso selectivo de subcultivos, pero las estimaciones de la sensibilidad global de PDRA habrían sido probablemente más bajas si hubiéramos usado un estándar de referencia más sensible, como un doble cultivo, el caldo de Todd-Hewitt o la reacción en cadena de la polimerasa^{11-13,17}. Dado que los resultados PDRA falsos negativos se asociaron conjuntamente con una menor afectación clínica y con un número más escaso de colonias de EGA, se deduce que la aplicación de un estándar de referencia más sensible habría aumentado probablemente la magnitud del efecto del espectro clínico.

Aunque las muestras de los pacientes con una PDRA negativa se investigaron sistemáticamente con un CF, los resultados positivos de PDRA no se confirmaron por cultivo. De acuerdo con los fines del estudio, para estimar la sensibilidad de la prueba se asumió que los resultados falsos positivos eran tan infrecuentes^{5,17,29-32} que podían considerarse nulos. Tal suposición, caso de ser verdadera, elimina virtualmente la posibilidad de que los resultados del estudio queden distorsionados por un sesgo de verificación. Si hubiera ocurrido un pequeño número de falsos positivos, de modo aleatorio e independiente de la probabilidad clínica de una faringitis por EGA, el efecto neto sería una ligera sobreestimación de la sensibilidad global de la PDRA.

Durante el análisis de los datos surgió el temor de la validez de nuestras estimaciones de sensibilidad en el subgrupo de pacientes con historia de una faringitis por EGA tratada recientemente. Se estimó que la sensibilidad de PDRA en estos pacientes era de 0,98 (IC del 95%, 0,94-1,00), un nivel tan elevado que nos llevó a especular, basándonos en las sugerencias de otros autores³², que podía persistir antígeno EGA no viable en la faringe y producir resultados engañosos de PDRA (falsos positivos). Sin embargo, en un estudio reciente, una PDRA de segunda generación fue altamente específica (0,96) y sensible (0,91) en pacientes que habían presentado una recaída clínica después de completar el tratamiento de una faringitis por EGA³³. Estos resultados eran compatibles con nuestros hallazgos y apoyan la validación de nuestro método para estimar la sensibilidad de la prueba.

En 2 estudios pediátricos recientes se concluyó que una PDRA sin cultivo de confirmación constituye una estrategia más favorable en cuanto al coste-eficacia que un CF primario o una PDRA con cultivo de confirmación^{1,2}. En ninguno de ambos estudios se modeló el impacto económico de una posible interacción entre la sensibilidad de la prueba y la probabilidad de EGA, previa a ésta. En un análisis unidireccional de sensibilidad realizado en uno de estos estudios¹, se halló que un CF primario era la estrategia económicamente más idónea

cuando la prevalencia de EGA caía por debajo de 0,20 (tras asumir que la sensibilidad era de 0,89) o la sensibilidad de la prueba era inferior a 0,82 (tras asumir que la prevalencia de EGA era de 0,29). En nuestros pacientes con una puntuación de McIsaac ≤ 2 , la prevalencia de EGA (0,20) y la sensibilidad de la prueba (0,74) se hallaban ambas en, o por debajo de, los valores en los que cualquier estrategia de PDRA era preferible a un CF primario.

Estos hallazgos y los resultados de nuestro estudio, considerados conjuntamente, sugieren que es necesario revalorar el coste-eficacia de las estrategias de PDRA en pediatría, especialmente en los niños en quienes no es probable clínicamente que presenten una faringitis por EGA. Según nuestros resultados, al parecer la PDRA es particularmente ineficiente en los pacientes con bajas puntuaciones de McIsaac, en los que la prueba rápida es improbable que dé un resultado positivo y es muy probable que ocasione gastos marginales elevados en relación con los CF confirmatorios a que obligan las normas actuales^{3,4}. En los adultos, en quienes el riesgo global de EGA es menor que en los niños, puede ser justificable confiar en un esquema de puntuación clínica para evitar totalmente las pruebas de laboratorio en los pacientes de bajo riesgo, y solicitar una sola prueba (PDRA o CF) en los que presentan más riesgo^{4,35}.

Según los resultados de nuestro estudio, creemos que el rendimiento y el coste-eficacia de PDRA pueden quedar comprometidos en los pacientes pediátricos con bajas puntuaciones de McIsaac (≤ 2). En el otro extremo del espectro clínico, una PDRA de segunda generación puede ser lo suficientemente sensible como para confiar en una sola prueba para los niños con una faringitis exudativa sin tos. Aunque estos hallazgos deben confirmarse prospectivamente y someterse a un análisis formal de toma de decisiones, nuestros resultados sugieren que el uso selectivo de las pruebas antigénicas rápidas y de los CF faríngeos confirmatorios en los pacientes pediátricos podría tener un coste-eficacia más favorable que las estrategias no selectivas previamente estudiadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Webb KH. Does culture confirmation of high-sensitivity rapid streptococcal tests make sense? A medical decision analysis. *Pediatrics*. 1998;101(2). Disponible en: 222.pediatrics.org/cgi/content/full/101/2/e2
2. Ehrlich JE, Demopoulos BP, Daniel KR Jr, Ricarte MC, Glied S. Cost-effectiveness of treatment options for prevention of rheumatic heart disease from group A streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Prev Med*. 2002;35: 250-7.
3. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. En: Pickering LK, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee of Infectious Diseases*. 25th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 573-84.
4. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Jr, Kaplan EL, Schwartz RH. Infectious Disease Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2002;35:113-25.
5. Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, et al. Optical immunoassay test for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. An office-based, multicenter investigation. *JAMA*. 1997; 277:899-903.
6. Fries SM. Diagnosis of group A streptococcal pharyngitis in a private clinic: comparative evaluation of an optical immunoassay method and culture. *J Pediatr*. 1995;126:933-6.

7. Pitetti RD, Drenning SD, Wald ER. Evaluation of a new rapid antigen detection kit for group A beta-hemolytic streptococci. *Pediatr Emerg Care*. 1998;14:396-8.
8. Roosevelt GE, Kulkarni MS, Shulman ST. Critical evaluation of a CLIA-waived streptococcal antigen detection test in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2001;37:377-81.
9. Schlager TA, Hayden GA, Woods WA, Dudley SM, Hendley JO. Optical immunoassay for rapid detection of group A beta-hemolytic streptococci. Should culture be replaced? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150:245-8.
10. Roe M, Kishiyama C, Davidson K, Schaefer L, Todd J. Comparison of BioStar 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;33:1551-3.
11. Kaltwasser G, Diego J, Welby-Sellenriek PL, Ferrett R, Caparon M, Storch GA. Polymerase chain reaction for *Streptococcus pyogenes* used to evaluate an optical immunoassay for the detection of group A streptococci in children with pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:748-53.
12. Wegner DL, Witte DL, Schrantz RD. Insensitivity of rapid antigen detection methods and single blood agar plate culture for diagnosing streptococcal pharyngitis. *JAMA*. 1992;267:695-7.
13. Giesecke KE, Mackenzie T, Roe MH, Todd JK. Comparison of two rapid *Streptococcus pyogenes* diagnostic test with a rigorous culture standard. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:922-7.
14. DiMatteo L, Lowenstein S, Brimhall B, Reiquam W, Gonzales R. The relationship between the clinical features of pharyngitis and the sensitivity of a rapid antigen test: evidence of spectrum bias. *Ann Emerg Med*. 2001;38:648-52.
15. Gerber MA, Randolph MF, Chanatry J, Wright LL, DeMeo KK, Anderson LR. Antigen detection test for streptococcal pharyngitis: evaluation of sensitivity with respect to true infections. *J Pediatr*. 1986;108:654-8.
16. Dagnelie CF, Bartelink ML, Van der GY, Goessens W, de Melker RA. Towards a better diagnosis of throat infections (with group A beta-hemolytic streptococcus) in general practice. *Br J Gen Pract*. 1998;48:959-62.
17. 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(6). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/111/6/e666
18. Mulherin SA, Miller WC. Spectrum bias or spectrum effect? Subgroup variation in diagnostic test evaluation. *Ann Intern Med*. 2002;137:598-602.
19. Bell SM, Smith DD. Quantitative throat-swab culture in the diagnosis of streptococcal pharyngitis in children. *Lancet*. 1976;2:62-3.
20. Gerber MA. Diagnosis of pharyngitis: methodology of throat culture. En: Shulman St, ed. *Pharyngitis in an Era of Declining Rheumatic Fever*. New York: Praeger; 1983. p. 61-72.
21. Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS, et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med*. 1987;316:421-7.
22. Kuhn S, Davies HD, Katzko G, Jadavji T, Church DL. 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.
23. Kurtz B, Kurtz M, Roe M, Todd J. Importance of inoculum size and sampling effect in rapid antigen detection for diagnosis of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *J Clin Microbiol*. 2000;38:279-81.
24. Baker DM, Cooper RM, Rhodes C, Weymouth LA, Dalton HP. Superiority of conventional culture technique over rapid detection of group A streptococcus by optical immunoassay. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1995;21:61-4.
25. Lieu TA, Fleisher GR, Schwartz JS. Clinical evaluation of a latex agglutination test for streptococcal pharyngitis: performance and impact on treatment rates. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;7:847-54.
26. McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ*. 2000;163:811-5.
27. McIsaac WJ, White D, Tannebaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ*. 1998;158:75-83.
28. Brien JH, Bass JW. Streptococcal pharyngitis: optimal site for throat culture. *J Pediatr*. 1985;106:781-3.
29. Dale JC, Vetter EA, Contezac JM, Iverson LK, Wollan PC, Cockerill FR III. Evaluation of two rapid antigen assays, BioStar A OIA and Pacific Biotec CARD S O.S., and culture for detection of group A streptococci in throat swabs. *J Clin Microbiol*. 1994;32:2698-701.
30. Heiter BJ, Bourbeau PP. Comparison of the Gen-probe group A streptococcus Direct Test with culture and a rapid streptococcal antigen detection assay for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *J Clin Microbiol*. 1993;31:2070-3.
31. Harbeck RJ, Teague J, Crossen GR, Maul DM, Childers PL. Novel, rapid optical immunoassay technique for detection of group A streptococci from pharyngeal specimens: comparison with standard culture methods. *J Clin Microbiol*. 1993;31:839-44.
32. Chapin KC, Blake P, Wilson CD. Performance characteristics and utilization of rapid antigen test, DNA probe, and culture for detection of group A streptococci in an acute care clinic. *J Clin Microbiol*. 2002;40:4207-10.
33. Sheeler RD, Houston MS, Radke S, Dale JC, Adamson SC. Accuracy of rapid strep testing in patients who have had recent streptococcal pharyngitis. *J Am Board Fam Pract*. 2002;15:261-5.
34. Brown LD, Cai TT, DasGupta A. Interval estimation for a binomial proportion. *Stat Sci*. 2003;16:101-33.
35. Bisno AL, Peter GS, Kaplan EL. Diagnosis of strep throat in adults: are clinical criteria really good enough? *Clin Infect Dis*. 2002;35:126-9.