

Recomendaciones para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 en pediatría

Recommendations for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection in pediatrics

Laura Francisco González,* Alfredo Tagarro García†

* Centro de Salud «Gregorio Marañón», Alcorcón, Madrid, España.

† Hospital Infanta Sofía, Madrid, España. Investigador en Fundación Investigación Doce de Octubre.

Grupo de trabajo de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica.

RESUMEN

El diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 ha supuesto una de las claves para la contención de la pandemia. El rápido desarrollo de pruebas diagnósticas diversas ha propiciado una pronta adaptación y aplicación en la población pediátrica. La presente revisión compila las distintas pruebas diagnósticas para la infección por SARS-CoV-2 utilizadas en pediatría, y su indicación según la situación clínica; con el objetivo de emitir recomendaciones para el diagnóstico preciso de la infección en la práctica clínica.

Palabras clave: SARS-CoV-2, diagnóstico, pediatría.

ABSTRACT

The diagnosis of SARS-CoV-2 infection has been a key measure for the pandemic contention. The rapid development of various diagnostic tests has required a prompt adaptation and application for the pediatric population. This review summarizes the different diagnostic tests for SARS-CoV-2 infection used in pediatrics and their indication according to the clinical situation; aiming to issue recommendations for an accurate diagnosis in clinical practice.

Keywords: SARS-CoV-2, diagnostic tests, pediatrics.

INTRODUCCIÓN

El 11 de marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) determinó que la COVID-19, enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2, podía caracterizarse como una pandemia. Dentro de las estrategias para la contención de esta pandemia, la OMS solicitó el desarrollo de vacunas, moléculas terapéuticas y métodos diagnósticos. El desarrollo de pruebas diagnósticas que den resultados tempranos para identificar a las personas infectadas ha sido crucial para establecer las precauciones necesarias que eviten la propagación del virus y propicien la instauración de medidas terapéuticas en los pacientes. En pediatría se han utilizado las mismas estrategias que en

adultos, con determinadas particularidades propias de la edad en la que se aplican estas pruebas. Con la experiencia acumulada hasta el momento, es importante determinar recomendaciones precisas sobre el uso de estas pruebas diagnósticas en niños, para maximizar su rendimiento y evitar su realización de forma indiscriminada, al entender su aplicación según el escenario clínico, así como al considerar las ventajas y desventajas para cada situación.

1. Indicaciones para la realización de pruebas microbiológicas en la población pediátrica:

1.1 Pacientes con sintomatología compatible con infección aguda por SARS-CoV-2

Citar como: Francisco GL, Tagarro GA. Recomendaciones para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 en pediatría. Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (4): 137-142. <https://dx.doi.org/10.35366/109405>

Recibido: 18-12-2022. Aceptado: 22-12-2022.



Los casos sospechosos de infección aguda son aquellos que cursan con sintomatología de infección respiratoria (catarro de vías altas o infección de vías respiratorias bajas) y también con cuadros de fiebre sin foco (especialmente en menores de tres meses) o cuadro gastrointestinal. No hay ningún síntoma o signo que descarte razonablemente COVID-19, pero hay algunos síntomas que hacen que la sospecha sea mayor: alteración del olfato o gusto (niños mayores y adolescentes), aparición de febrícula o fiebre, cefalea, odinofagia, mialgias y dolor retroesternal.¹ Actualmente se recomienda realizar pruebas microbiológicas a todo caso sospechoso, independientemente de la gravedad.²

1.2 Contactos estrechos de pacientes con infección por COVID-19 confirmada

Se considera contacto estrecho² a cualquier persona que haya estado en el mismo lugar que un caso, a una distancia menor de dos metros, sin protección adecuada y durante un tiempo total acumulado de más de 15 minutos en 24 horas. El periodo a considerar será desde dos días antes del inicio de los síntomas del caso, hasta el momento en el que el caso es aislado. Cuando el caso sea asintomático, los contactos se buscarán desde dos días antes de la fecha de toma de la muestra para el diagnóstico.

Para el manejo de contactos en centros educativos existe un protocolo específico que se puede consultar en el siguiente enlace: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Guia_actuacion_centros_educativos.pdf

1.3 Sospecha diagnóstica de cuadro compatible con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIMS-PedS)

Aunque el síndrome se desarrolla normalmente de cuatro a seis semanas tras la infección aguda, hay pacientes que mantienen una PCR (reacción en cadena de la polimerasa) positiva hasta tres meses después de la infección por SARS-CoV-2, por lo que puede ser útil realizar la PCR para el diagnóstico de SIMS-PedS.

2. Técnicas diagnósticas de COVID-19 disponibles actualmente:

Todas las técnicas tienen ventajas e inconvenientes y todas requieren entrenamiento del personal para su obtención. La elección de la técnica debe consensuarse entre el equipo clínico y de laboratorio, en función de las características de los pacientes, posibilidad de comunicar el resultado en un plazo razonable, coste, presión asistencial, etcétera.

En el momento actual, la decisión entre las técnicas preferidas por este grupo de trabajo (RT-PCR en frotis oral, saliva en colector, o test de antígeno en FNF) depende de la disponibilidad del test y de otras consideraciones relacionadas con el ámbito asistencial, la coordinación con el servicio correspondiente de microbiología y del propio centro sanitario donde se encuentra el paciente. Este grupo de trabajo valora que tanto la saliva/frotis oral como el test rápido antigénico podrían considerarse de primera elección en pacientes sintomáticos durante los primeros cinco días de sus síntomas, al tener siempre en cuenta que si existe una alta sospecha por criterios clínicos o epidemiológicos, deberá realizarse una RT-PCR aunque el test de Ag sea negativo.

2.1 Reverse transcriptase (RT)-PCR (u otra técnica de amplificación de ácidos nucleicos, como amplificación mediada por transcripción (TMA) en frotis nasofaríngeo (FNF))

Indicaciones

1. Para pacientes asintomáticos que ingresan en centros hospitalarios (cirugía, ingresos programados, etcétera), según indicaciones de autoridades sanitarias y situación epidemiológica.
2. Para viajes, según recomendación del país receptor.
3. En el estudio de contactos asintomáticos.
4. Cuando hay sospecha elevada de COVID-19 con test de Ag o RT-PCR en frotis oral en saliva negativos.
5. Cuando las técnicas anteriores (test de Ag o RT-PCR en saliva) no estén disponibles.

Ventajas

Es la técnica de referencia o patrón oro para el diagnóstico de la infección activa en pacientes, tanto sintomáticos como asintomáticos, desde el punto de vista del rendimiento diagnóstico.

Su sensibilidad (S) es alta: 85-90%. La muestra nasofaríngea ha demostrado mayor sensibilidad

que la orofaríngea.³ Su especificidad (E) es muy alta: > 99%.

El valor umbral de ciclo (Ct) es un marcador indirecto de carga viral. Valores altos de Ct se correlacionan con niveles bajos de carga viral. En general, muestras con ciclos > 30-35 no se consideran infecciosas.⁴

Desventajas

Incómodo y molesto, en ocasiones genera complicaciones. Genera rechazo en los pacientes que se han sometido a la técnica en varias ocasiones, lo que puede ocasionar que algunas familias no quieran acudir al pediatra en caso de cuadros leves o repetitivos.

La positividad no significa infección aguda: en niños, la mediana de negativización es 17 días y puede tardar hasta tres meses.⁵

Técnica

Para la recogida de la muestra se debe colocar al paciente, de ser posible, sentado o semisentado. El hisopo debe introducirse en la nariz hasta alcanzar una profundidad igual a la distancia desde las fosas nasales hasta la abertura externa de la oreja.

Se deben hacer dos o tres rotaciones de 180 grados del hisopo y mantenerlo cinco segundos en contacto con la mucosa.

2.2 RT-PCR en saliva (frotis oral)

Indicación fundamental

Se debe realizar en pacientes sintomáticos (durante los primeros cinco días de sintomatología), en caso de que los resultados sean accesibles para la familia en un plazo razonable y de estar protocolizado de acuerdo con el laboratorio de microbiología.

Ventajas

Es una técnica menos invasiva que la RT-PCR en FNF, menos molesta y mucho mejor aceptada, con un rendimiento diagnóstico similar y una buena concordancia con los resultados de la RT-PCR (índice kappa de 0.80).

La sensibilidad en la población pediátrica, según el estudio EPICO-AEP (subestudio EPICO-TEST, enviado a publicación a fecha noviembre de 2021)

es de 72.1% (IC 95%: 59.7-81.9%), en comparación con el FNF, considerando el FNF como patrón oro. Considerando el FNF una prueba imperfecta (como lo es, al no tener S = 100% ni E = 100%), la sensibilidad del frotis oral es de 84.8% (IC 95: 71.5-93.6%). Su especificidad es > 99%.

Estos resultados están en concordancia con los resultados de otros estudios realizados en la saliva de la población pediátrica.^{6,7}

Desventajas

Validado únicamente en pacientes pediátricos sintomáticos (en los primeros cinco días de los síntomas).

La positividad no significa infección aguda, como en el FNF. Se desconoce el tiempo hasta la negativización.

Los CT en saliva son de media 11 ciclos más altos que en FNF.

Técnica

El material para la toma de la muestra y el transporte es el mismo que para el FNF.

Para la toma de esta muestra, en el estudio EPICO-TEST, se siguió el siguiente protocolo: se recomendó la ingesta de líquido (agua o leche en el caso de los lactantes) 40-60 minutos antes, pero el paciente no debía ingerir alimento o bebida en los 30 minutos previos a la prueba. Inicialmente se estimuló la producción de saliva, masajeando las mejillas con los dedos durante 15-30 segundos, posteriormente se tomó una muestra de la saliva contenida en la boca, frotando suavemente las encías inferiores de un lado (10 veces) y luego del otro lado (10 veces). Por último, se introdujo el hisopo bajo la lengua durante 15 segundos y se rotó dos a tres veces antes de introducirlo en el medio de transporte del virus en que se envió al laboratorio.

2.3 RT-PCR directa en saliva

Indicación fundamental

Para adolescentes sintomáticos a nivel comunitario (durante los primeros cinco días de sintomatología), en caso de que los resultados sean accesibles para la familia en un plazo razonable y de estar protocolizado de acuerdo con el laboratorio de microbiología.⁸

Despistaje (cribado) en adolescentes asintomáticos.

Ventajas

No es invasivo.

En un estudio realizado en el Hospital «Sant Joan De Deu»,⁹ esta técnica presentó una alta sensibilidad y especificidad (95 y 100%, respectivamente) comparada con la RT-PCR en FNF de un cribado comunitario realizado en adolescentes y adultos jóvenes. En adultos parece ser tan fiable como la PCR en FNF.⁸

Desventajas

La positividad no significa infección aguda, como en el FNF. Se desconoce el tiempo hasta negativización.

Los estudios se han hecho fundamentalmente en el ámbito comunitario, en pacientes con síntomas leves o asintomáticos.

La bibliografía muestra datos variables para su uso en niños sintomáticos. La sensibilidad y especificidad en este escenario debe ser evaluada en cada laboratorio, acorde con sus técnicas de extracción y procesado.

Técnica

En este caso los pacientes son instruidos para que recojan en casa su propia saliva. Debe recolectarse a primera hora de la mañana o al menos tras dos horas de ayuno. Se vierte la propia saliva en un tubo colector que luego se transfiere a un recipiente estéril, que debe taparse, y posteriormente hay que desinfectar la superficie exterior con una solución hidroalcohólica.

2.4 RT-PCR multiplex en FNF

Indicación fundamental

Diagnóstico diferencial para pacientes hospitalarios, en épocas epidémicas para otros virus.

Ventajas

Permiten la detección simultánea de varios patógenos que producen infecciones respiratorias. La combinación más extendida para la población pediátrica es: SARS-CoV-2 + gripe ± VRS.

Tiene una sensibilidad y una especificidad similar a la RT-PCR convencional.

Desventajas

Su realización encarece significativamente el coste, lo cual es un aspecto que se debe considerar en entornos en los que exista una alta demanda de detección de SARS-CoV-2.

Técnica

Es similar a la RT-PCR en FNF.

2.5 Test antigénicos rápidos de última generación (en FNF)

Indicación fundamental

Para pacientes sintomáticos, en atención primaria y urgencias hospitalarias, cuando la opción RT-PCR en frotis oral no esté disponible o no sea viable (alta demanda, coste, etcétera).

Ventajas

Resultados inmediatos, en menos de 15 minutos, lo cual es una gran ventaja en situaciones de alta demanda.

No precisa tecnología adicional, lo que ha permitido su descentralización y uso generalizado en atención primaria.

Tiene un bajo coste.

Su sensibilidad (sintomáticos) es de 50-70% en la población pediátrica.^{10,11} Su especificidad es de 95-99%.

Desventajas

Está indicada únicamente en pacientes sintomáticos, durante los primeros cinco días de inicio de los síntomas.

Tiene una menor sensibilidad y especificidad que la RT-PCR, especialmente en menores de tres años; si existe una alta sospecha por criterios clínicos o epidemiológicos y la prueba de Ag resulta negativa, deberá confirmarse el resultado con la realización de una RT-PCR.

Técnica

La toma de la muestra es similar a FNF. Dilución con *buffer* y vertido en dispositivo de flujo lateral.

2.6 Pruebas antigénicas rápidas de autodiagnóstico

Indicación fundamental

Despistaje hasta acudir a un centro sanitario para confirmación.

Ventajas

No precisan de la intermediación de personal sanitario, lo que facilita la rapidez en el diagnóstico.

Desventajas

En comparación con las pruebas realizadas por personal entrenado, estas pruebas mantienen una buena especificidad, mientras que la sensibilidad se ve afectada en un grado variable. Los resultados positivos en estas pruebas se considerarán casos sospechosos que deberán confirmarse en un centro sanitario mediante una PCR, y su manejo será realizado como tal.²

Puede dar una falsa sensación de seguridad, porque existe una proporción indefinida de falsos negativos.

Técnica

Según instrucciones del fabricante.

2.7 Test de determinación de anticuerpos (serología)

Las pruebas serológicas no tienen utilidad para el diagnóstico de la infección aguda, únicamente para el diagnóstico de una infección pasada. Se pueden detectar anticuerpos a partir de 10-15 días desde el contagio, alcanza la mayor seroconversión acumulada en torno a los 16-21 días.^{12,13}

Ventajas

Útil en cuadros clínicos compatibles con SIM-PedS, para confirmar la infección previa por SARS-CoV-2.

Desventajas

Su positividad no descarta que el cuadro actual sea una reinfección.

Su negatividad no descarta una infección pasada: entre 1/4 y 1/3 de los niños con infección aguda no

genera anticuerpos detectables mediante técnicas estándar.⁵

Técnica

Existen varias técnicas:

1. Pruebas rápidas de flujo lateral, que detectan por separado o de forma conjunta IgM e IgG.
2. Serología mediante técnicas automatizadas de detección de anticuerpos (ELISA, CLIA, quimioluminiscencia): las de mayor especificidad y sensibilidad son las basadas en antígenos de espícula (proteína N o proteína S). Se pueden detectar IgM e IgG conjuntamente o por separado.

CONCLUSIONES

En el estudio de contactos estrechos de pacientes con infección por COVID-19 confirmada, asintomáticos, la prueba de elección continúa siendo la RT-PCR en FNF. En pacientes sintomáticos (durante los primeros cinco días de síntomas), tanto la RT-PCR en frotis oral como el test rápido antigénico podrían considerarse de primera elección, al tener siempre en cuenta que, si existe una alta sospecha por criterios clínicos o epidemiológicos, deberá realizarse una RT-PCR aunque el test de Ag sea negativo. Las pruebas serológicas no tienen utilidad para el diagnóstico de una infección aguda, pero pueden apoyar el diagnóstico en cuadros compatibles con SIMS-Ped, al confirmar alguna infección pasada.

REFERENCIAS

1. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2021; 106 (5): 440-448. doi: 10.1136/archdischild-2020-321385.
2. Ministerio de Sanidad. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. Actualizado a 12 de agosto de 2021. Disponible en: <https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos.htm>
3. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020; 25 (3): 2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
4. Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. Duration of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infectivity: when is it safe to discontinue isolation? Clinical Infectious Diseases. 2021; 72 (8): 1467-1474. Available in: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1249>

5. Tagarro A, Sanz-Santaefemia FJ, Grasa C, Cobos E, Yebra J, Alonso-Cadenas JA et al. Dynamics of RT-PCR and serologic test results in children with SARS-CoV-2 infection. *J Pediatr.* 2022; 241: 126-132.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.09.029.
6. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P et al. Saliva or nasopharyngeal swab specimens for detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1283-1286. doi: 10.1056/NEJMc2016359.
7. Al Suwaidi H, Senok A, Varghese R, Deesi Z, Khansaheb H, Pokasirakath S et al. Saliva for molecular detection of SARS-CoV-2 in school-age children. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 (9): 1330-1335.
8. Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, Yao M, Dendukuri N, Mc Donald E. Comparison of saliva and nasopharyngeal swab nucleic acid amplification testing for detection of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2021; 181 (3): 353-360.
9. Brotons P, Perez-Arguello A, Launes C, Torrents F, Saucedo J, Claverol J et al. Validation and implementation of a direct RT-qPCR method for rapid screening of SARS-CoV-2 infection by using non-invasive saliva samples. *Int J Infect. Dis.* 2021; 110: 363-370.
10. Villaverde S, Domínguez-Rodríguez S, Sabrido G, Pérez-Jorge C, Plata M, Romero MP et al. Diagnostic accuracy of SARS-CoV-2 antigen rapid test compared to real time-PCR in the pediatric population. *J Pediatr.* 2021; 232: 287-289.e4.
11. González-Donapetry P, García-Clemente P, Bloise I. Think of the children. Evaluation of SARS-CoV-2 rapid antigen test in pediatric population. *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40: 385-388.
12. Lou B, Li TD, Zheng SF, Su YY, Li ZY, Liu W et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset. *Eur Respir J.* 2020; 56: 2000763. Available in: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00763-2020>
13. Lumley SF, Wei J, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A et al. The duration, dynamics and determinants of SARS-CoV-2 antibody responses in individual healthcare workers. *Clin Infect Dis.* 2021; 73 (3): e699-e709. doi: 10.1093/cid/ciab004.

Correspondencia:

Walter Alfredo Goycochea Valdivia

E-mail: alfgova@gmail.com