



M.ª Francisca Portero Azorín.

Diagnóstico microbiológico de las infecciones respiratorias víricas en población pediátrica: estudio de minimización de costes

Portero Azorín MF, Costa Climent P, López Dosil M, Casares Peinado C

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid.
Dirección para correspondencia: fportero.hpth@salud.madrid.org

Resumen

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se revisan las pruebas realizadas para el diagnóstico de infección respiratoria en población pediátrica, durante 2011 en el Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda, con el objetivo de conocer la utilización de las pruebas, los resultados obtenidos y el gasto que conlleva la realización de las mismas. Observamos que un 23,3% del gasto realizado fue poco útil, por no obtener el diagnóstico al no realizar todas las pruebas, o por haber de forma simultánea todas las pruebas con algún resultado positivo. Realizamos un estudio de minimización de costes mediante la estrategia de realizar las pruebas de forma consecutiva en función del resultado, comenzando por el VRS, o Influenza A en temporada epidémica, lo que supone un ahorro del 27,7% frente a la realización de todas las pruebas de forma simultánea.

Palabras clave: Infecciones respiratorias víricas, Diagnóstico microbiológico, Minimización de costes.

Microbiological diagnosis of respiratory viral infections in children: a cost minimization analysis

Abstract

Observational retrospective study of tests performed for the diagnosis of respiratory infection in children, during 2011 in the Hospital Puerta de Hierro of Majadahonda. The aim of the study was to evaluate, the utilization of those tests, the results and the process cost. We observe that 23.3% of the expense was not useful, ought to insufficient test for complete diagnosis, or for having realized all test simultaneously with some positive result. We applied a cost minimization analysis by means of the strategy of perform the tests in a consecutive form depending on the previous result, beginning for the RSV, or Influenza A during the epidemic season. We obtain a saving of 27.7% compared to the strategy of use all the tests simultaneously.

Key words: Respiratory viral infections, Microbiological diagnosis, Cost minimization analysis.

Introducción

Las infecciones agudas del tracto respiratorio suponen uno de los mayores motivos de consulta en las Urgencias pediátricas así como una fuente de preocupación en las familias¹. Estas infecciones se encuentran entre las causas principales de morbimortalidad en menores de cinco años². Uno de los inconvenientes para el diagnóstico clínico, es el hecho de que un mismo agente puede originar cuadros clínicos diversos, mientras que varios agentes infecciosos pueden producir síndromes parecidos no distinguibles clínicamente³.

Los virus son responsables de una gran proporción de infecciones del tracto respiratorio inferior en niños⁴, pero el diagnóstico de certeza no es sencillo lo que en ocasiones hace que se realicen otros estudios complementarios para descartar la presencia de infecciones de origen bacteriano¹ y en la mayoría de los casos se instaura tratamiento antibiótico sin considerar la probable etiología vírica^{2,4}, a pesar de que existe la posibilidad de que aparezcan efectos tóxicos potenciales y fomentar la aparición de resistencias bacterianas⁵.

Son siete los virus que se consideran como responsables más frecuentes de las infecciones de tracto respiratorio inferior: virus respiratorio sincitial (VRS), Influenza A y B, Parainfluenza 1, 2, 3, y adenovirus, aunque en los últimos años se han descubierto nuevos agentes víricos como metapneumovirus, coronavirus responsables del síndrome respiratorio agudo, otros coronavirus humanos, parainfluenza 4 y bocavirus⁶.

En la actualidad, existen técnicas de diagnóstico rápido, basadas en ensayo inmunoenzimático (EIA) e inmunocromatografía (IC) aunque solo están dis-

ponibles para la detección de VRS, influenza A y B y adenovirus.

Las pruebas basadas en la detección de antígenos mediante la técnica de Inmunocromatografía permiten realizar un diagnóstico de forma rápida, además los resultados de estas pruebas son mejores en muestras pediátricas^{7,8}, probablemente, por que como sucede en cuadros gripales la carga y diseminación vírica es mayor en niños que en población adulta⁹.

En los últimos años se ha incorporado el uso de anticuerpos monoclonales y Técnicas de amplificación genómica como *Polymerase Chain Reaction* (Reacción en cadena de la polimerasa), que ha ampliado el abanico de detección y aunque existe un predominio de VRS hay otros virus destacables habiéndose descrito agentes virales desconocidos y cuadros de coinfecciones³. Tradicionalmente el cultivo vírico se ha considerado el "estándar de oro" aunque la incorporación de las técnicas de biología molecular, lo han reemplazado⁷.

La denominada técnica de *Shell-vial*, es una técnica de cultivo celular que mediante la centrifugación a baja velocidad, una vez inoculada la muestra, y utilizando Anticuerpos monoclonales, proporciona resultados con la misma precisión que el cultivo celular tradicional en solo 48 horas. Existe una amplia gama de anticuerpos monoclonales entre los que se incluyen al menos ocho de los posibles agentes¹⁰: influenza A y B, VRS, adenovirus, parainfluenza 1, 2 y 3 y metapneumovirus, y aunque no se puede considerar una técnica de diagnóstico rápido, permite la identificación de un mayor número de virus que las técnicas de diagnóstico rápido.

Excepto para el virus de la gripe A, y solo en situaciones graves, no existe

tratamiento específico para ninguno de estos virus, aunque un diagnóstico rápido de la etiología viral puede tener algún papel en la ubicación de los enfermos hospitalizados y su aislamiento para evitar la extensión nosocomial³.

Entre tanto en los Servicios de Microbiología hemos incorporado técnicas de diagnóstico rápido que realizamos, habitualmente, a demanda, y aunque se considera que estas pruebas de diagnóstico rápido son económicas, olvidamos a veces que en el intento de realizar el diagnóstico etiológico de las infecciones respiratorias, utilizamos hasta tres técnicas de IC y en ocasiones añadimos técnicas de cultivo celular.

En la situación económica actual es necesario optimizar los recursos, lo que nos lleva a plantearnos si el trabajo que realizamos a diario en los distintos Servicios Hospitalarios y en concreto en los denominados Servicios Centrales, como el Servicio de Microbiología, es eficiente, es decir, en primer lugar si el coste de un determinado proceso es el adecuado o se podría disminuir, y si los resultados obtenidos son de utilidad para el manejo clínico de los pacientes.

Con este trabajo pretendemos los siguientes objetivos:

- Conocer como utilizamos las distintas pruebas disponibles en nuestro hospital para el diagnóstico de infecciones respiratorias de origen vírico y el gasto que esto ha supuesto durante 2011.
- Realizar un estudio de minimización de costes utilizando un algoritmo en la utilización de las pruebas para diagnóstico de infección respiratoria en población pediátrica.

Material y métodos

Se trata de un estudio de costes retrospectivo observacional de los exudados y lavados nasofaríngeos de pacientes pediátricos procesados durante el año 2011 en los que se realizaron determinaciones para el diagnóstico de infecciones víricas respiratorias en el H.U. Puerta de Hierro Majadahonda.

Las técnicas utilizadas en nuestro centro son Inmuno cromatografía (IC), enzimo inmuno ensayo y cultivo celular en *shell vial*.

Las IC y el enzimo inmuno ensayo utilizados se consideran técnicas de diagnóstico rápido y permiten la detección del virus correspondiente de forma sencilla, con una manipulación mínima, sin necesidad de ningún instrumento y en un tiempo aproximado de 15 minutos. El rendimiento de estas pruebas depende de la cantidad de Ag presente en la muestra y de la calidad de la misma.

Hemos utilizado reactivos comerciales para la detección de adenovirus, VRS e influenza A/B:

- **"Adeno resp. Letitest"**-inmuno ensayo cualitativo para la detección de Ag de adenovirus en muestras nasofaríngeas humanas. La sensibilidad y especificidad de esta prueba es >99% comparado con técnicas de IF, aunque un resultado negativo no es concluyente para descartar la infección.
- **"BinaxNow Influenza A&B"**-Ensayo de IC para la detección cualitativa de virus influenza A y B. Utiliza anticuerpos monoclonales para la detección de Ag nucleoprotéicos de virus Influenza A y B, que se encuentran inmovilizados dentro de un soporte de membrana, lo que

permite la detección de uno u otro en el mismo dispositivo. Esta prueba no identifica los subtipos del virus influenza A. Detecta virus tanto viable como no viable. La sensibilidad para Influenza A en lavados nasales es del 89%, IC 95% (rango 78-96%); especificidad: 95%, IC 95% (rango 89-98%) comparado con cultivo celular e IF. Para Influenza B sensibilidad 53%, IC 95%, (rango 27-78%). Especificidad 94% IC 95% (rango 89-97). Se ha confirmado una menor sensibilidad en adultos que en niños.

- "BinaxNow RSV"-ensayo de IC para la detección cualitativa de VRS. Utiliza un Ac monoclonal inmovilizado dentro de un soporte de membrana. Detecta tanto virus viable como no. El resultado se debe interpretar en base a la clínica del paciente. Sensibilidad frente al cultivo 89%, IC 95% (rango 77,3-95,3%). Especificidad 100% 95% IC (rango 75,3-99,8%)

El cultivo se realizó en *shell vial* comerciales (Vircel) que contenían una monocapa de células LLCMK2, línea celular derivada de riñón de mono Rhesus, que permiten el crecimiento de un amplio espectro de virus respiratorios, lo que nos ha permitido utilizando un único vial, tras 48 horas de incubación, poder realizar mediante el raspado de la monocapa, depositando parte de las células obtenidas en un portaobjetos, el despistaje, mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) con la mezcla de anticuerpos monoclonales (Murex respiratory panel), para la detección de siete virus, y en caso de positividad estudiar de forma independiente la presencia de VRS, influenza A, influenza B, adenovirus, y parainfluenza 1, 2 y 3.

No se siguió ningún protocolo a la hora de realizar las pruebas. Cuando las muestras se procesaron en horario

laboral se realizaron de forma simultánea, la mayoría de las veces, las tres pruebas rápidas para la detección de los virus previamente mencionados, cuando el resultado fue negativo, se procedió al cultivo en *shell vial* y tinción con mezcla de anticuerpos monoclonales tras 48 horas de incubación. Durante la guardia, se procesaron las muestras a criterio del microbiólogo responsable, realizando las tres determinaciones o únicamente las solicitadas, con o sin procesamiento para cultivo celular.

Hemos hecho un recuento de todas las determinaciones realizadas, y sus resultados correspondientes, agrupándolas por meses y por edad de los pacientes. Hemos calculado el coste total, el coste por muestra y el coste por resultado positivo. Hemos contabilizado el número de determinaciones que podríamos haber evitado y el coste correspondiente.

Hemos hecho una simulación que hemos denominado "estrategia 1" recogiendo aquellas muestras en las que disponíamos de resultados positivos en IC y aquellas muestras con IC negativas de las que disponíamos de cultivo celular. Hemos aplicado la estrategia de realizar IC de forma consecutiva en caso de resultado negativo (figura 1), comenzando por VRS, por ser el agente causal que con mayor frecuencia se aísla en caso de infección respiratoria pediátrica, a continuación Influenza A/B y por último adenovirus y cuando todos los resultados previos resultaran negativos realizar cultivo celular en *shell vial*. Hemos contabilizado el número de determinaciones realizadas y procedido a calcular el coste total, el coste por determinación y el coste por resultado positivo obtenido.

Como "estrategia 2" hemos supuesto que realizábamos las tres pruebas de

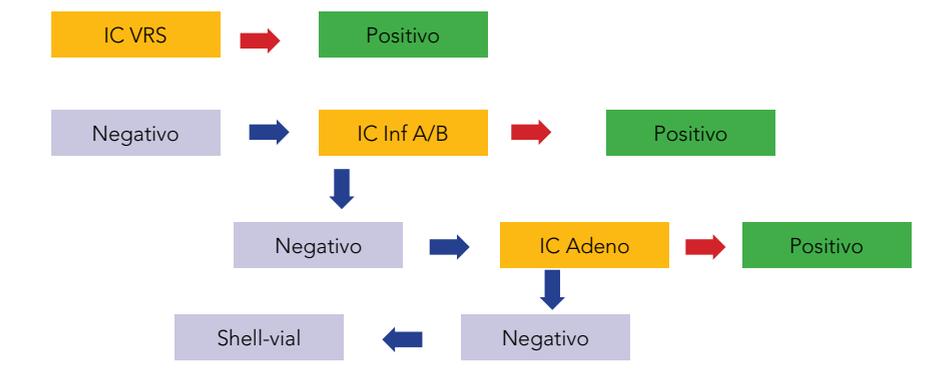


Figura 1. Esquema de trabajo estrategia 1

IC de forma simultánea e independientemente del resultado obtenido y incorporando la prueba de *shell vial* cuando las tres determinaciones resultaran negativas.

Para el cálculo de frecuencias y porcentajes hemos utilizado tablas excel y el programa estadístico SPSS.

Para la estimación del precio de cada una de las determinaciones de IC/Inmunoensayo se revisó el importe que las casas comerciales, facturan a nuestro hospital por cada equipo, dividiéndolo por el número de determinaciones correspondientes. Para calcular el precio de los *shell vial* se sumó el precio del vial y de los anticuerpos monoclonales utilizados, pudiendo ser la mezcla para realizar el despistaje o los anticuerpos monoclonales correspondientes a los siete virus estudiados. El precio estimado de cada una de las pruebas fue: IC/Inmunoensayo adenovirus o VRS-12 €, IC Influenza A/B 18 €, *shell vial* negativo 11 € (6,5 € vial + 4,5 € mezcla de monoclonales) y *shell vial* positivo 38 € (6,5 vial + 31,5 anticuerpo monoclonal).

Nota: Para facilitar el manejo de los datos no distinguiremos entre enzimoensayo e inmunocromatografía, refiriéndolos en ambos casos como IC o pruebas rápidas.

Resultados

Resultados reales

Durante 2011 hemos procesado, para diagnóstico de infección vírica respiratoria en pacientes pediátricos (0-15 años), un total de 1150 muestras (ex/lavado nasofaríngeo).

En 1141 muestras de 1141 pacientes se han realizado técnicas inmunocromatográficas/inmunoensayo (IC), con o sin *shell vial* para estudio de virus respiratorios.

En NUEVE muestras únicamente se realizó cultivo en *shell vial*, y aunque al exponer los resultados obtenidos en esta prueba se incluirán, hemos omitido los datos demográficos de estas muestras, considerando que esto supone un sesgo mínimo para el presente trabajo.

El 56,4% (643) de los pacientes eran varones frente al 43,6% (498) mujeres. Más del 87% de las muestras procedían de pacientes con edades comprendidas entre 0-3 años

El 46,4% de las muestras se procesaron durante los tres primeros meses del año, y el 32,4% en los meses de noviembre y diciembre, lo que corres-

ponde a los meses más fríos y de mayor incidencia de esta patología.

En total realizamos 2.421 inmunocromatografías, 1.116 para la detección de VRS, 702 para la detección de virus Influenza A/B y 538 para la detección de Adenovirus.

De las 2421 IC realizadas, el 83,3% (n 2018) presentaron resultado negativo, obteniéndose reactividad en 403 muestras (16,6%), en 369 casos el resultado se informó como positivo y en 34 como positivo débil. En la tabla 1 se indican las frecuencias y porcentajes correspondientes según los distintos virus estudiados.

La mayoría de los resultados positivos para VRS y virus Influenza A se observaron durante los tres primeros meses del año y los dos últimos, como corresponde a la estacionalidad que presentan habitualmente, adenovirus se encontró a lo largo de todo el año y en el caso de Influenza B se observó durante los meses de febrero y marzo, cuando la incidencia de VRS e Influenza A disminuye.

En 511 muestras realizamos la técnica de *shell-via*, con resultado positivo en

88 (17,22%) muestras.: Influenza A en 26 (5,1%) casos, adenovirus en 25 (4,9%), VRS en 19 (3,7%) y parainfluenza tipo 3 en tres muestras (0,6%). En nueve casos coincidió el resultado con el de la IC.

El gasto correspondiente a las determinaciones anteriormente mencionadas fue de 41 261 €, que se desglosan como se puede observar en la tabla 2.

El coste medio de cada una de las 1150 muestras procesadas fue de 35,9 € y 90,28 € por resultado positivo, considerando tanto las IC (369) como los S-V (88), 457 en total.

En 385 (33,7%) muestras, se realizó únicamente 1 prueba de IC, en 232 (20,3%) se realizaron dos pruebas y en 524 (45,9%) se realizaron las tres determinaciones disponibles.

El 60,5% de las muestras a las que solo se les realizó una determinación presentaron resultado positivo, el 49,9% de aquellas muestras a las que se le realizaron dos y el 35,1% de las muestras a las que se realizaron 3 pruebas también fueron positivas en para uno de los tres virus estudiados (figura 2).

Tabla 1. Resultados IC

	Negativa	Positivo débil	Positivo	Total
VRS	863 (77,3%)	15 (1,3%)	238 (21,3%)	1116
Influenza A	597 (85%)	12 (1,7%)	93 (13,2%)	702
Influenza B	686 (97,7%)	2 (0,28%)	14 (1,9%)	702*
Adenovirus	574 (92,2%)	5 (0,8%)	24 (4%)	603
Total	NP	34	369	2421

*No computa; NP: no procede.

Tabla 2. Gasto en 2011

	IC VRS	IC Influenza	IC adenovirus	S-V negativo	S-V positivo	Total
N.º pruebas	1116	702	603	423	88	2932
Precio unidad euros	12	18	12	11	38	-
Total euros	13 392	12 636	7236	4653	3344	41 261

Por tanto no se realizó una aproximación diagnóstica completa, desde el punto de vista microbiológico en 289 casos, ya que en 152 casos únicamente se realizó 1 determinación y en 137 solo dos, siendo el resultado negativo sin proseguir el estudio. En total se realizaron 207 IC para VRS, 140 IC para Adenovirus y 70 para Influenza A/B, lo que supuso un gasto de 5586 €.

En 95 muestras se realizaron dos determinaciones siendo una de ellas positiva y en 73 muestras hubo una prueba positiva habiéndose hecho las tres determinaciones disponibles.

Por tanto se hicieron 241 IC innecesarias (VRS-132, Adenovirus 21 e influenza 88), lo que supuso un gasto de 3420 €.

En cuanto a los *shell vial* se realizaron 17 en muestras que previamente habían presentado positividad en alguna de las IC, lo que supuso un gasto adicional de 646 €.

En total el gasto probablemente evitable fue de 4066 € lo que supone un 9,8% del gasto total.

Resultados de la estrategia 1

En este supuesto, el número de muestras procesadas sería de 807, en las que se habrían realizado 1734 IC, en la tabla 3 se exponen los resultados supuesto habiendo utilizado la realización de estas pruebas de forma secuencial.

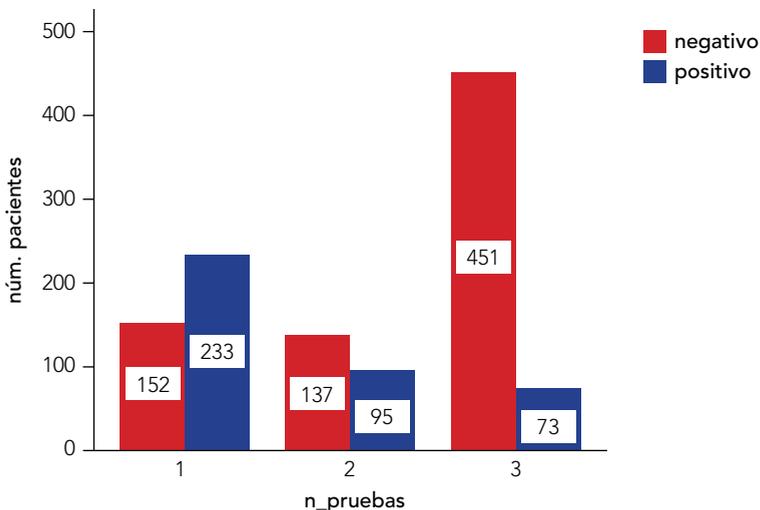


Figura 2. Número de pruebas realizadas por paciente/muestra y resultado

Tabla 3. Resultados IC de la estrategia 1

IC	Negativo	Positivo	Total
VRS	566 (70,1%)	241 (29,8)	807
Influenza A/B	446 (55,33%)	120 (21,2)	566
Adenovirus	334 (92,5%)	27 (7,5%)	361
Total	1346	388	1734

En este supuesto se habrían cultivado 419 muestras mediante la técnica de *shell vial*, utilizando la mezcla de anticuerpos monoclonales obtendríamos 48 muestras positivas que tras estudiar con los anticuerpos monoclonales específicos tendríamos: 16 Adenovirus, 15 virus Influenza A, 10 Influenza B, 5 VRS y 2 Parainfluenza 3.

El coste total de esta estrategia hubiera sido de 29 149 €, lo que supondría un coste medio por determinación realizada de 36,1 €. Y el precio por cada uno de los 388 resultados positivos hubiera sido de 75,12 € (tabla 4).

Resultados de la estrategia 2

Si en lugar de haber realizado de forma secuencial las tres pruebas, se hubieran realizado de forma simultánea el número de determinaciones hubiera sido de 2421, correspondiendo a 241 IC para la detección de Influenza A/B y 446 para la detección de adenovirus, lo que supondrían 38 839 €, por

tanto 9690 € más (32,2%) en relación a la denominada estrategia 1. El procesamiento de cada muestra habría costado 46,13 € y el coste de cada resultado positivo hubiera sido de aproximadamente 100 €. Con un incremento del 27,7% por muestra procesada y del 33,28% por resultado positivo.

Discusión

Las infecciones agudas del tracto respiratorio en menores de cinco años son frecuentemente de etiología vírica y se encuentran entre las causas de mayor morbimortalidad². A parte de la existencia de sistemas de vigilancia epidemiológica poblacional con redes de centros centinela, especialmente para la detección de virus gripales, es difícil obtener datos precisos sobre la incidencia de esta patología, la carga asistencial que representa³ y el coste que supone la búsqueda del agente etiológico.

Tabla 4. Coste de la estrategia 1

	IC VRS	IC Influenza	IC adenovirus	S-V negativo	S-V positivo	Total
N.º pruebas	807	566	361	371	48	2153
Precio unidad euros	12	18	12	11	38	-
Total euros	9684	10 188	4332	4081	864	29 149

En esta revisión, se constata que el 94% de las muestras (ex/lavados nasofaríngeos) pediátricas procesadas en nuestro hospital para la detección de virus procedían de pacientes con un rango de edad entre 0-5 años, siendo el 87,5% de estas de niños menores de tres años. Únicamente procesamos 69 muestras de pacientes pediátricos mayores de seis años.

La mayoría de las muestras se remitieron al Servicio de Microbiología durante los meses fríos, de enero a marzo y noviembre y diciembre, lo que se corresponde con las épocas del año donde se concentran la mayoría de estas infecciones, especialmente VRS y virus Influenza A, en cuanto a influenza B y Adenovirus su detección, más infrecuente, fue a lo largo de todo el año.

El VRS es el que se suele aislar con mayor frecuencia³ especialmente en cuadros de bronquiolitis, en este estudio no hemos revisado los datos clínicos de los pacientes, pero coincidimos en que VRS ha sido el agente infeccioso más frecuente habiéndose detectado en el 22,6% de las muestras en las que se ha buscado. De las 69 muestras procesadas en pacientes mayores de seis años, no se detectó en ningún caso la presencia de VRS, o adenovirus. Se detectaron en 11 casos virus influenza A y en 9 influenza B.

A pesar de que la mayoría de estas infecciones están producidas por virus, especialmente en mayores de tres meses de edad, con frecuencia en las urgencias pediátricas se realizan otras pruebas como radiografías, análisis de sangre y de orina, para excluir infecciones bacterianas debido a la incertidumbre diagnóstica¹. Parece obvio que el diagnóstico rápido de estas infecciones sería útil tanto para la implantación de un tratamiento antivírico específico, como en el caso de la gripe ante cuadros graves, como para limitar

la realización de otras pruebas diagnósticas y prevenir la transmisión nosocomial¹¹.

Sin duda hacen falta estudios de coste efectividad para evaluar la utilización de las pruebas rápidas de rutina para el diagnóstico de infecciones víricas respiratorias en población pediátrica⁷. En nuestro caso no hemos realizado un estudio coste efectividad, pero hemos revisado el gasto realizado en el procesamiento de estas muestras durante el año 2011, ya que bajo la premisa de que estas pruebas son fáciles de realizar y económicas, nunca nos hemos planteado el gasto, ni el uso que de ellas hacemos.

Hemos comprobado que el coste medio de cada una de las 1150 muestras procesadas fue de 35,9 €, con un coste total nada despreciable de 41 261 €. Hemos obtenido 457 resultados positivos lo que supone que hemos pagado 90,28 € por cada uno de ellos. Esta diferencia se puede explicar tras estudiar cuantas determinaciones y en que circunstancias las hemos realizado.

Al no trabajar con un algoritmo de diagnóstico de infecciones respiratorias definido y ser muchas las personas implicadas en la realización de estas determinaciones, nos hemos encontrado que en un 33,7% (n 385) de muestras solo se realizó una determinación, es decir una prueba rápida frente a VRS, adenovirus o virus influenza, obteniéndose un resultado positivo y por tanto diagnóstico en 233 casos, sin que se prosiguiera el estudio en 152. Lo mismo sucede con 137 muestras en las que se realizaron dos determinaciones resultando ambas negativas sin seguir el estudio, por lo que podemos considerar que dejamos de diagnosticar, en algunos casos, el agente etiológico en 289 pacientes, también hemos observado

que en 95 muestras, a pesar de tener un resultado positivo hemos realizado otra prueba rápida innecesaria y en 73 casos 146 pruebas innecesarias a pesar de disponer de un resultado positivo. Esto nos lleva a comprobar que hemos gastado 4066 € en pruebas innecesarias, gasto evitable, ya que el diagnóstico estaba establecido, lo que supone un 9,8% del gasto total.

Si consideramos las determinaciones que realizamos en muestras en las que no completamos el estudio, encontramos que el gasto fue de 5586 €. De manera que sumando ambas cantidades correspondientes al gasto evitable y al imputado como gasto en diagnóstico insuficiente nos encontramos con un montante de 9652 €, lo que supone el 23,3% del gasto total. Estas cantidades son aproximadas, ya que no hemos considerado aquellos casos en los que habiéndose realizado las tres pruebas rápidas no se realizó estudio en cultivo celular.

La utilización de la técnica de *shell vial* nos permitió detectar positividad en un 17,5% de las muestras en las que se realizó, pero dado que en muchos casos no se habían realizado algunas pruebas rápidas suponemos que es probable que de haberse hecho hubieran resultado igualmente positivas.

Parece obvio que es necesario establecer un algoritmo a la hora de utilizar las pruebas de diagnóstico rápido y dado que el virus que se detecta con mayor frecuencia en muestras respiratorias pediátricas es el VRS, seguido del virus Influenza A, se debería empezar buscando VRS. Hicimos una simulación, incluyendo todas aquellas muestras con pruebas rápidas positivas y aquellas de las que teniendo resultados negativos en las pruebas rápidas disponíamos de resultados de la técnica de *shell vial* y aplicamos la que denominamos como "estrategia 1",

comenzando por la detección de VRS, y siguiendo por Influenza A/B en caso de negatividad, y por último adenovirus, antes de realizar cultivo viral en *shell vial*. En este supuesto hubiéramos procesado 807 muestras con un coste medio de 36,1 € y un montante total de 29 149 €, el precio de por cada determinación positiva hubiera sido de 75,12 €, casi 18 € menos que en la situación real, en este caso el ahorro hubiera sido de 6984 €.

En la "estrategia 2" en la que habríamos realizado todas las pruebas rápidas al mismo tiempo habríamos incrementado el coste, con respecto a la "estrategia 1" un 32,2% (9690 €). Lo que supondrían 46,13 € por muestra y 100,10 € por resultado positivo con un coste incremental del 27,7% (10 €), por muestra y del 33,4% (25,08 €) por resultado positivo.

El método ideal para la detección de patógenos en muestras respiratorias debe ser rápido, sencillo y coste efectivo, además de permitir la automatización y la posibilidad de cuantificación¹². En nuestro centro, como ya se ha comentado, utilizados IC/inmunoensayo y cultivo celular en *shell vial*, las primeras se consideran técnicas de diagnóstico rápido, aunque cuando se aplican de forma secuencial pasamos de 15 minutos a 45. Con respecto a la técnica de cultivo, requiere 48 horas de incubación antes de poder proceder a la identificación y es una técnica laboriosa. Si bien las técnicas de IC/inmunoensayo son rápidas y sencillas en su realización, no podemos decir que son baratas cuando se realizan las tres disponibles en el mercado, para la detección de VRS, virus influenza y adenovirus.

No existe suficiente evidencia, pero algunos autores consideran que la utilización de las pruebas de diagnóstico rápido, de rutina, podrían influir en el

consumo de antibióticos^{1,4,7}, aunque otros afirman que la identificación del agente causal no acostumbra a tener implicaciones terapéuticas³, al no existir tratamientos específicos en la mayoría de los casos y por la costumbre de prescribir antibióticos ante la presión de los padres. La mayoría de los autores siguen considerando adecuado el diagnóstico etiológico ya que evita la realización de otras pruebas complementarias y permite tomar las medidas adecuadas para evitar la diseminación de la infección en el ámbito hospitalario^{1,3,4,7}.

En los últimos años se han descubierto nuevos agentes víricos como metapneumovirus, coronavirus responsables del síndrome respiratorio agudo, otros Coronavirus humanos, parainfluenza 4 y bocavirus⁶.

Los ensayos moleculares presentan muchas ventajas, en la detección de virus respiratorios en la población infantil, con respecto a los métodos convencionales por el incremento de la sensibilidad y rapidez¹³, aunque hay detractores que opinan que los métodos moleculares no aportan ninguna ventaja con respecto a los métodos de cultivo en la diferenciación entre colonización e infección¹⁴, detectándose la presencia de virus respiratorios en niños asintomáticos, por lo que los resultados se deben evaluar con cautela¹³. Entre los inconvenientes para la incorporación de estas técnicas de diagnóstico de infecciones respiratorias se encuentran el precio y la complejidad en su realización.

Lo ideal sería que las nuevas pruebas de diagnóstico pudieran identificar de forma rápida tanto virus como bacterias de forma simultánea y además detectar la resistencia a los antibióticos³. Es probable que bacterias como *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* se in-

corporen a ensayos multiplex combinados entre virus y bacterias¹⁴. Recientemente la FDA ha aprobado un panel, de una nueva tecnología denominada "film array", que incluye adenovirus, influenza A y B, metapneumovirus, parainfluenza 1-4, virus respiratorio sincitial, rinovirus/enterovirus, y coronavirus tipo HKU1 y NL 63 y la versión con marcado CE que además incluirá bocavirus, *Mycoplasma pneumoniae*, y *C. pneumoniae*¹⁵, aunque el precio es superior a 100 € por muestra.

Dado que los niños excretan gran cantidad de virus, hay autores que consideran que las técnicas de inmunofluorescencia (IF) resultan más sencillas y útiles que las técnicas de amplificación genómica⁸. Existe una prueba basada en IF para la detección de Influenza A y B, virus respiratorio sincitial, metapneumovirus humano, para influenza 1, 2 y 3, Adenovirus, *Streptococcus pneumoniae* y en el futuro *Streptococcus pneumoniae*, que presenta unos datos comparables con las técnicas de referencia¹², parece muy prometedora, pero existe poca bibliografía al respecto.

Al realizar este estudio hemos conocido lo que invertimos en nuestro Servicio en un grupo relativamente pequeño de pruebas, y como es posible mejorar el rendimiento disminuyendo el gasto. Habrá que valorar que aportan las nuevas técnicas diagnósticas que se van incorporando y dado que desconocemos que utilidad tiene el diagnóstico microbiológico de las infecciones respiratorias en el manejo de los pacientes pediátricos, en cuanto a la realización de otras pruebas complementarias y la prescripción de antibióticos, también sería interesante valorar, cuando es realmente necesario disponer de este dato, tal vez, solo en pacientes que por su gravedad requieren ingreso para que se tomen las

medidas terapéuticas y de aislamiento necesarias.

Probablemente en un futuro inmediato dispongamos de terapias adecuadas y específicas para alguno de estos agentes virales implicados en esta patología, deberemos disponer entonces de métodos sensibles y sobre todo rápidos para poder ofrecer una respuesta adecuada.

Conclusiones

- La mayoría de las muestras respiratorias pediátricas enviadas al Servicio de Microbiología para el estudio de virus respiratorios proceden de niños menores de cinco años (94%).
- Cerca del 80% de las muestras se procesan en cinco meses: de enero a marzo y noviembre y diciembre. Siendo en estos meses cuando se obtienen más resultados positivos, sobre todo para VRS (22,6%) y virus influenza en segundo lugar.
- No parece necesaria la búsqueda de VRS en mayores de seis años no inmunodeprimidos.
- Consideramos que un 23,3% del gasto realizado en nuestro hospital durante 2011 fue poco útil.
- Para minimizar el gasto la estrategia más adecuada parece la de realizar las pruebas de forma secuencial comenzando por VRS, gripe y por último Adenovirus, especialmente en los meses fríos. Pasando la detección de influenza al primer lugar cuando comienza el brote epidémico, ya que el no trabajar de forma secuencial se produce un gasto incremental del 27,7% (10 €), por muestra y del 33,4% (25,08 €) por resultado positivo.

- Con los reactivos utilizados actualmente no podemos detectar los nuevos virus descritos (metapneumovirus, coronavirus, bocavirus, parainfluenza 4).
- Se deben realizar estudios de coste efectividad tanto de las técnicas actuales como de las que se van a introducir en el futuro inmediato, para valorar la incidencia real en el manejo clínico de los pacientes pediátricos, y definir, como y cuando es necesario realizar un diagnóstico etiológico de las infecciones respiratorias en la infancia.

"No hay nada inmoral en querer ser más eficientes, por el contrario, lo que no es ético es dejar de tener en cuenta la limitación de recursos."

(Alan H. Williams, pionero y promotor de la Economía de la Salud)

Bibliografía

1. Doan Q, Enarson P, Kisson N, Klanssen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. Publicado "on Line" 17 de febrero de 2010. DOI: 1002/1465 1858. CD006452.pub 2.
2. Cabello C, Manjares ME, Olvera R, Villalba J, Valle L, Paramo I. Frequency of viruses associated with acute respiratory infections in children younger than five years of age at locality of Mexico City. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2006;10:21-4.
3. Pons J. Infecciones de causa viral de las vías respiratorias bajas en la población pediátrica. Revisión sistemática de la bibliografía española. Madrid: Plan de Calidad para el

- Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agencia d'Avaluació de Tecnologia y Recerca Mèdiques de Catalunya; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AT-TRM.2007/7.
4. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *CID*. 2011;52 (supp 4):S284-S289.
 5. Savon Valdés C, Goyenechea Hernández A, Oropesa Fernandez S, Valdés Ramirez O, Acosta Herrera B, González Muñoz G, et al. Manual de procedimientos para el diagnóstico de laboratorio de las infecciones respiratorias agudas de etiología viral. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la salud. Área de Tecnología y Prestación de Servicios de Salud, Unidad de Medicamentos Esenciales, Vacunas y Tecnología de Salud. Servicios de laboratorio y sangre. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" Noviembre 2003. 524 Twenty third Street NW. Washinton, DC 20037 EUA.
 6. Mahony JB. Detection of respiratory viruses other than influenza virus: impact and therapeutic advances. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:274-90.
 7. Chartrand C, Leeflang MMG, Minion J, Brewer T, Pal M. Accuracy of rapid Influenza diagnostic test. A meta-analysis. *Ann Inter Med*. 2012;156:500-11.
 8. She RC, Colage CR, Caram LB, Taggart EW, Hymas WC, Woods CW, et al. Performance of diagnostic test to detect respiratory viruses in older adults. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2010;67:246-50.
 9. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM; Center for Diseases Control and Prevention (CDC). Antiviral Agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza-recomendations for the advisory Comité on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60:1-24.
 10. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Expert panel of Infectious Diseases Society of America. Seasonal influenza in adults and children-diagnosis, treatment, chemoprophylaxis and institutional outbreaks management; clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1003-32.
 11. Dundas NE, Ziadie MS, Revell PA, et al. Alean laboratory: operational simplicity and cost effectiveness of the luminex xTAG respiratory viral panel. *J Mol Diagn*. 2011;13:175-9.
 12. Koskinen JO, Vainionpää R, Meltola NJ, Soukka J, Aniñen PE, Soini AE. Rapid Method for detection of influenza A and B antigens by use of a two-photon excitation assay technique and Dry-Chemistry reagents. *J Clin Microbiol*. 2007;45:3581-8.
 13. Sonali-Advani S, Sengupta A, Forman M, Valsamakis A, Mistone A. Respiratory viruses in asymptomatic children. *The Pediatric Infect Dis J*, publish ahead of print. DOI: 10.1097/INF.0b013e318265a804.
 14. Bath N, Brien KL, Karron RA, Driscoll AJ, Murdoch DR and the pneumonia Methods Working Group. *CID* 2012; 54 (suppl 2): s 153-s158.

15. Pierce VM, Elkan M, Leet M, MacGowan KL, Hodinka RL. Comparison of the Idaho technology film array system yo Real Time PCR for

detection of respiratory pathogens in children. J Microbio. Publish ahead of print 23 November 2011.