

ORIGINAL

Evaluación de los métodos rápidos para la detección de *Streptococcus pyogenes*. Revisión sistemática y metaanálisis

J. Ruiz-Aragón*, R. Rodríguez López y J.M. Molina Linde

Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía (AETSA), Sevilla, España

Recibido el 21 de agosto de 2009; aceptado el 18 de diciembre de 2009
Disponible en Internet el 25 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Faringitis;
Streptococcus pyogenes;
Test diagnóstico

Resumen

Introducción: La faringitis estreptocócica constituye uno de los motivos más frecuentes de consulta en Atención Primaria y Pediátrica. El tratamiento inadecuado puede conllevar efectos adversos y resistencia bacteriana. Las técnicas de detección antigénica preemitirían el diagnóstico de infección por *Streptococcus pyogenes* en pocos minutos. Esta revisión pretende evaluar las técnicas rápidas de detección antigénica para el diagnóstico de *S. pyogenes* a partir de exudado faringoamigdalario.

Material y métodos: Revisión sistemática y metaanálisis (2000–2009). Se realizó una búsqueda en las bases de datos MedLine, Embase, Cochrane Library, Cinahl, CRD, ECRI, Hayes y bases de datos de Agencias de Evaluación. La calidad de los estudios se analizó según los criterios QUADAS. Se calcularon los índices de validez diagnóstica y se elaboró un metaanálisis para sintetizar los resultados.

Resultados: Se incluyeron 24 estudios de pruebas diagnósticas, de calidad moderada. La sensibilidad estuvo comprendida entre 65,6–96,4%; la especificidad osciló entre 68,7 y 99,3%; el valor predictivo positivo tuvo un rango de 59,4–97,4%, y el valor predictivo negativo entre 87,8–98%. El metaanálisis determinó una sensibilidad global de 0,85 [IC: 0,84–0,87], la especificidad fue de 0,96 (IC: 0,96–0,97), el cociente de probabilidad positivo de 22,21 (IC: 15,12–32,63), y el negativo de 0,15 (IC: 0,13–0,18). La prueba presentó un buen rendimiento diagnóstico.

Conclusiones: Las técnicas ofrecen buena respuesta para usarlas como método diagnóstico; sin embargo, estos dispositivos tienen que ser complementados con la realización del cultivo microbiológico debido a la existencia falsos positivos y falsos negativos.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesusm.ruiz.ext@juntadeandalucia.es (J. Ruiz-Aragón).

KEYWORDS

Pharyngitis;
Streptococcus
pyogenes;
 Diagnostic test

Evaluation of rapid methods for detecting *Streptococcus pyogenes*. systematic review and meta-analysis

Abstract

Introduction: Streptococcal pharyngitis is one of the most frequent reasons for consultations in primary and paediatric care. An inadequate treatment could cause adverse effects and bacterial resistance. The rapid antigen tests are an important advance, enabling the diagnosis of infection by *Streptococcus pyogenes* to be diagnosed in a few minutes. The aim of this review is to assess the rapid antigen-detection test in the diagnosis of *S. pyogenes* from throat samples.

Material and methods: Systematic review and meta-analysis (2000–09). Source database: MedLine, Embase, Cochrane Library, Cinahl, CRD, ECRI, Hayes and HTA's agencies. The quality of included studies was measured according to Quadas's criteria. The diagnostic validity indices have been calculated. A meta-analysis was performed in order to synthesize the results of the different evaluated studies.

Results: Twenty four studies were included. The quality was moderate. The sensitivity ranged between 65.6% and 96.4%; specificity from 68.7%–99.3%; the positive predictive value was between 59.4%–97.4%; and the negative predictive value from 87.8%–98%. The meta-analysis determined an overall sensitivity of 0.85 [95% CI, 0.84–0.87], specificity was 0.96 [95% CI, 0.96–0.97], likelihood ratio (+) 22.21 [95% CI, 15.12–32.63], and likelihood ratio (–) 0.15 [95% CI, 0.13–0.18]. The rapid antigen-detection test demonstrated a good diagnostic performance.

Conclusions: Rapid tests offer good accuracy for use as diagnostic method, however, these devices have to be complemented with the microbiological culture, because there are false positive and negative results.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La faringitis aguda es uno de los motivos más frecuentes de consulta y prescripción de antibióticos en las consultas de atención primaria. Son muchos los agentes virales y bacterianos capaces de producir faringoamigdalitis aguda, que se caracteriza por ser generalmente una enfermedad benigna y de curso autolimitado. Puede presentarse como una entidad única o como parte de una enfermedad sistémica, a cualquier edad.

Actualmente, más del 50% de las faringitis diagnosticadas clínicamente se tratan con antibióticos y los cultivos microbiológicos de exudados faríngeos revelan que solo del 15–35% son ocasionados por *Streptococcus pyogenes*^{1,2}. Esta faringitis requiere tratamiento antibiótico específico, cuyo principal objetivo es la prevención de complicaciones supurativas (principalmente absceso periamigdalario, linfadenitis cervical y mastoiditis) y no supurativas (fiebre reumática aguda y glomerulonefritis) provocadas por el estreptococo. Además, el tratamiento mejora la sintomatología, disminuye la infectividad del paciente y por tanto la transmisión de la infección, y puede minimizar potenciales efectos adversos (*rash*, anafilaxia, trastornos gastrointestinales) de tratamientos inadecuados.

En un paciente con faringitis aguda es necesario descartar la presencia de *S. pyogenes* como agente etiológico, pero el cultivo suele demorarse 48h o más, y al no disponer de métodos rápidos de diagnóstico, se tiende a administrar

tratamiento empírico. El tratamiento antibiótico inadecuado supone un coste económico innecesario, puede ocasionar efectos secundarios y también contribuye a que aparezcan resistencias bacterianas a determinados antibióticos. Por tanto, la faringitis estreptocócica no constituye únicamente un problema sanitario que afecta a muchas personas, sino que también supone un coste económico y social importante.

En los años 80 y ante la necesidad de obtener resultados con mayor rapidez, se desarrollaron técnicas de detección de antígeno de *S. pyogenes* en muestras faríngeas tomadas con torunda. Estas técnicas presentan la ventaja de disponer del resultado en el mismo momento de la consulta. Se basan en la detección del carbohidrato de la pared celular de *S. pyogenes*, solubilizado tras su extracción ácida, mediante una reacción inmunológica^{2,3}.

La mayoría de las pruebas disponibles poseen una sensibilidad del 80–90% y una especificidad mayor o igual a 95%, siempre según fabricante. La gran ventaja que tienen es que disponemos del resultado de forma inmediata (5–40 min) según el test utilizado, son baratas y sencillas de utilizar, no requiriéndose un adiestramiento especial. La posibilidad de disponer de estos métodos en las consultas de Atención Primaria y Pediatría se traduciría en un notable beneficio económico y sanitario.

Por todo ello, parece interesante elaborar una revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia y seguridad de estas técnicas rápidas de detección del antígeno de *S. pyogenes* a partir de exudado faringoamigdalario.

Material y métodos

Se ha elaborado una revisión sistemática de la literatura científica y posterior metaanálisis para evaluar «las técnicas diagnósticas rápidas para la detección de antígeno de *S. pyogenes* en faringe» durante el periodo 2000 – 2009.

Bases de datos

Se realizó una búsqueda inicial exploratoria, dirigida a localizar revisiones sistemáticas, utilizando como términos los nombres de la técnicas a evaluar, como *direct antigen*, *Strep A* y *rapid test*. No se encontró ninguna revisión sistemática sobre pruebas rápidas para el diagnóstico de faringitis estreptocócica que abarcara a partir del año 2000, por lo que la búsqueda de artículos sobre esta tecnología se ha efectuado a partir de esa fecha.

Posteriormente a la realización de esta búsqueda inicial, se desarrolló la búsqueda sistemática definitiva en las bases de datos MedLine, Embase, Cochrane Library, Cinahl, Center for Review Dissemination, ECRI, Hayes y bases de datos de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. También se realizó una búsqueda manual en revistas especializadas de Pediatría, Microbiología y Atención Primaria.

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda se ha elaborado mediante la utilización y combinación de los descriptores Mesh: «Pharyngitis», «Tonsillitis», «Streptococcal Infections», «Streptococcus pyogenes», «Sensitivity and Specificity», «Predictive Value of Tests», «Antigens, Bacterial», «Reagent Kits, Diagnostic», y los términos de búsqueda libre «rapid detection», «Strep antigen», «rapid test», «direct antigen» y «Strep A». La búsqueda se dirigió a la localización de revisiones sistemáticas y estudios de pruebas diagnósticas. No se realizó ninguna restricción de idioma. El periodo de búsqueda abarcaba desde enero de 2000 a enero de 2009.

Criterios de inclusión de artículos

Diseño

Estudios de pruebas diagnósticas.

Revisiones sistemáticas de la literatura científica.

Población

Adultos y niños a los que se les realizaba una o varias tomas de exudado faríngeo. No se excluirá ningún tipo de paciente, ni por patología, sexo o edad.

Intervención

Detección antigénica de *S. pyogenes* en faringe mediante la utilización de dispositivos rápidos de diagnóstico. Se excluirán aquellas intervenciones en las que la muestra proceda de laboratorio, sean colonias, o bien no sean muestras de origen humano.

Comparación

Cultivo microbiológico, en medios apropiados, del exudado faríngeo (*gold standard*). Se incluirán artículos que también

comparen varias técnicas diagnósticas entre sí, sin método de referencia.

Medidas de resultado

- Principales: valores específicos de las técnicas diagnósticas, como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, calculados a partir de los verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos.
- Secundarios: desglose por edades, desglose según clínica (criterios Centor)^{4,5}, cociente de probabilidad (*likelihood ratio*) y prevalencia.

Selección de estudios y calidad metodológica

Las referencias fueron inicialmente analizadas por dos investigadores de forma individual, mediante la lectura del título y el resumen, y si cumplían los criterios de inclusión, se localizaba el artículo completo y se valoraba de nuevo su inclusión de manera independiente. El grado de concordancia entre ambos investigadores alcanzó el 90%. En caso de discordancia se consultó a un tercer autor. La calidad se valoró mediante el cuestionario «QUADAS» para estudios de pruebas diagnósticas.

Análisis estadístico

Los datos de cada estudio se organizaron de manera sistemática y fueron depurados para obtener los valores VP, FP, FN y VN. A partir de estos datos se elaboraron tablas de contingencia 2 × 2 para calcular los índices de validez diagnóstica: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, cociente de probabilidad positivo (CP+) y cociente de probabilidad negativo (CP-).

Se elaboró un metaanálisis utilizando el programa MetaDisc (ES)[®] (versión beta 1.1.1.). En primer lugar, se valoró la heterogeneidad de los estudios y la posible existencia de efecto umbral, principal sesgo en metaanálisis, definido como la «utilización de diferentes criterios en cada estudio para valorar si la prueba es positiva o negativa». Este se determinó mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman, ya que si el efecto existe, aparece una relación inversa entre sensibilidad y especificidad.

Los resultados se sintetizaron mediante la representación gráfica de figuras *forest-plot*. Las estimaciones de sensibilidad y especificidad de los estudios incluidos se combinaron para constituir una curva ROC resumen (SROC).

Resultados

En la búsqueda preliminar se localizaron pocos estudios sobre la eficacia de estas técnicas diagnósticas. Un trabajo era una revisión en francés de métodos rápidos de detección del antígeno de *S. pyogenes*, pero a partir de colonias aisladas en muestras de laboratorio, no coincidiendo por tanto con el objetivo de nuestro estudio⁶, y también dos

guías de práctica clínica sobre el manejo de la faringitis^{7,8}. No se ha encontrado ninguna revisión sistemática actualizada a partir del año 2000.

La búsqueda sistemática detallada, encaminada a localizar artículos originales, se realizó desde enero de 2000 hasta enero de 2009 y proporcionó 116 referencias. Los estudios incluidos finalmente, tras la lectura a texto completo, fueron 24 que cumplieron los criterios de inclusión y 7 quedaron excluidos⁹⁻¹⁵ (fig. 1).

Características de los estudios

La tabla 1 describe las principales características de los estudios de pruebas diagnósticas seleccionados. Los trabajos incluyeron a un total de 14.936 pacientes. En 14 de ellos, los pacientes fueron niños (10.442), en 3 estudios eran adultos (748) y en 7 ocasiones fueron estudios que englobaron a niños y adultos (3.746). La mayoría de los estudios se realizaron en Europa y Norteamérica, con periodos de reclutamiento que

variaban entre uno y 2 años. Los pacientes se incluían si tenían síntomas de faringoamigdalitis según los criterios Centor. Se excluyeron pacientes con tratamiento antibiótico previo, portadores crónicos e inmunodeprimidos.

Todos los estudios utilizaron al menos un dispositivo rápido de detección antigénica para *S. pyogenes*. En algunos trabajos se evaluaron 2 dispositivos¹⁹⁻²¹. Un estudio utilizó el mismo dispositivo 2 veces²². Todos los métodos se basaban en técnicas de inmunoensayo, excepto en un trabajo que se utilizó un dispositivo que empleaba técnicas de aglutinación mediante partículas de látex²³. Los dispositivos más utilizados correspondieron a los laboratorios Abbott[®] (30%), Quidel[®] (19%), Genzyme[®] (15%) y BioStar (11%). En todos los estudios la toma de muestra la realizó personal sanitario cualificado (pediatras, otorrinolaringólogos y médicos de familia). En todas las ocasiones la intervención se comparó con el método estándar de referencia para la detección de *S. pyogenes* en faringe: el cultivo microbiológico del exudado faríngeo.

Como medidas de resultados se reflejaban, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predic-

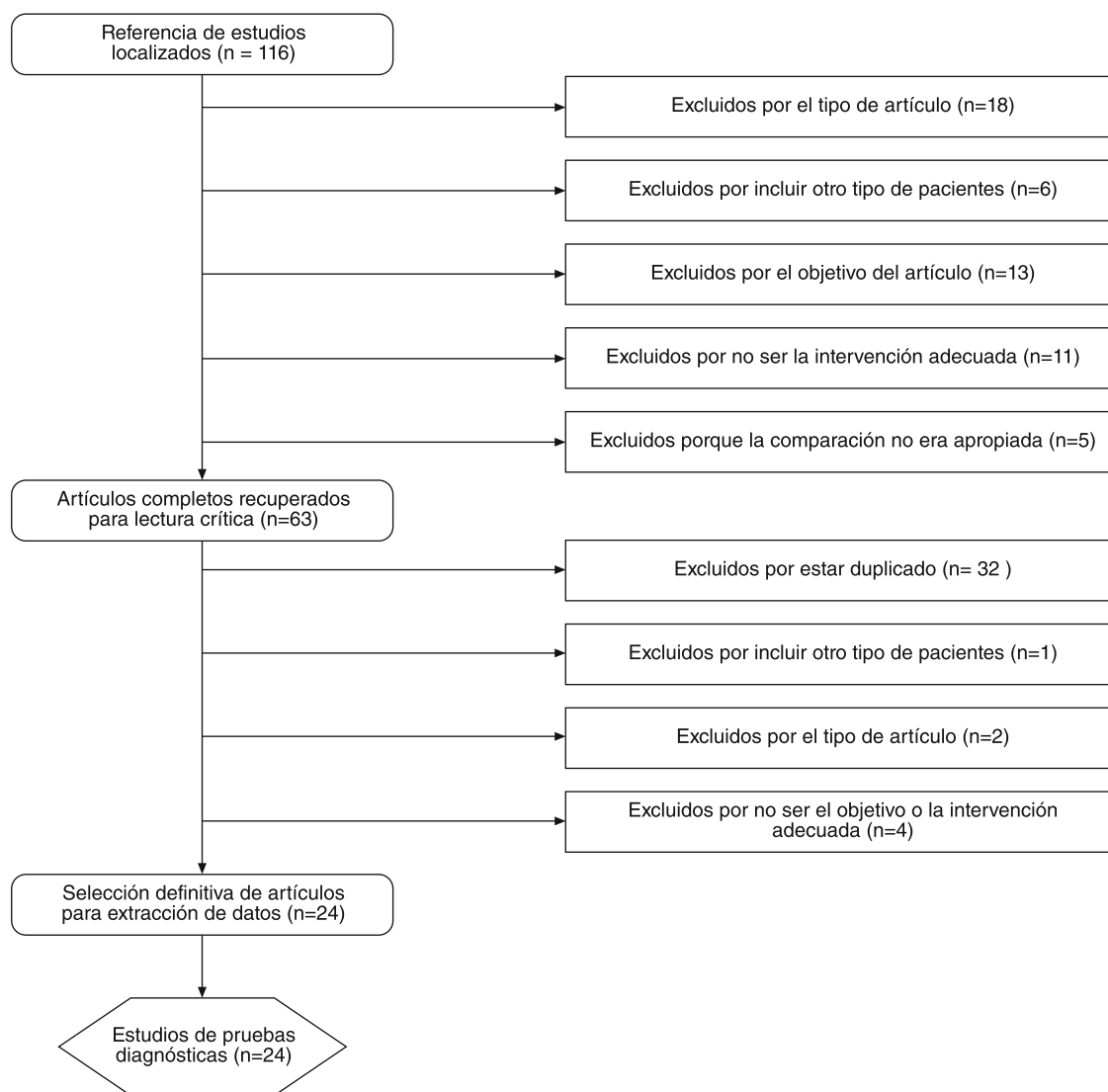


Figura 1 Esquema general de la selección de estudios. Diagrama de flujo: estudios recuperados, valorados, excluidos y motivos de exclusión.

Tabla 1 Calidad metodológica de los 24 estudios de pruebas diagnósticas incluidos, según el cuestionario QUADAS

Artículo	Año	Pacientes		Prueba				Resultados		Pérdida		
		Pacientes representativos	Criterios de selección descritos	GS es la óptima	Tiempo corto entre ambas pruebas	Todos los pacientes hicieron GS	Todos la misma GS	Nueva prueba bien descrita para reproducción	Interpretación GS a ciegas	Nueva prueba, mismos datos que en la práctica	Resultados no interpretables	Explicación pérdidas
Al Najjar ²⁴	2007	Sí	Sí	Sí	–	–	–	No	–	–	No	–
Araujo ²⁵	2006	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	–
Camurdan ²⁶	2008	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	–	Sí	No	–
Chapin ²⁷	2002	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	–
Edmonson ²⁸	2005	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	–	Sí	No	–
DiMateo ²⁹	2001	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	–	Sí	No	Sí
Forward ³⁰	2006	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	–	Sí	No	–
Geisiker ¹⁹	2002	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	–
Geisiker ²²	2003	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	–
Hall ¹⁸	2004	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	–	Sí	Sí	–
Humair ¹⁶	2006	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	–	Sí	No	–
Johanson ³¹	2002	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	–	Sí	No	–
Maltezou ¹⁷	2008	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	–	Sí	No	–
Roosevelt ³²	2001	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	–	Sí	No	–
Rosenberg ³³	2002	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	–	Sí	No	–
Van Limbergen ³⁴	2006	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	–	Sí	No	Sí
Fontes ²³	2007	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	–	Sí	No	–
Lorr ³⁵	2008	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	–	Sí	No	–
Lindback ³⁶	2004	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	–	Sí	No	–
Abu-Sabaah ³⁷	2006	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	–	Sí	No	–
Contessotto ³⁸	2000	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	–	Sí	No	Sí
Mclsaac ³⁹	2004	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	–	Sí	No	–
Wright ²⁰	2007	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	–	Sí	No	–
Nerbrand ²¹	2002	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	–	Sí	No	–

GS: gold standard.

Tabla 2 Características principales de los 24 estudios de pruebas diagnósticas incluidos

Autor	Paciente				Intervención	
	N	Población	País	Periodo reclutamiento	Dispositivo	Laboratorio
Al Najjar ²⁴	505	81% < 5 años	Em. Árabes	2004 – 2006	Diaquick [®]	Dialab
Araujo ²⁵	81	adultos	Brasil	2001 – 2002	Strep A [®]	Int. Microbio.
Camurdan ²⁶	1.248	Niños (6,3)	Turquía	1998 – 2001	Strep A Test II [®]	INTEX Diagnostica Pharmazeutsche
Chapin ²⁷	520	niños	EE.UU.	Mar. – jun. 2000	OIA RAT	BioStar
Edmonson ²⁸	3.739	niños	EE.UU.	2000 – 2002	Strep A	Quidel Corp
DiMateo ²⁹	498	Adultos (27)	EE.UU.	Ago. – dic. 1999	Strep A plus	Abbott
Forward ³⁰	818	Niños y adultos	Canadá	Feb. – mar. 2002	Strep A Rapid Test	Nova Century Scientific
Geisiker ¹⁹	300	niños	EE.UU.	Ene. – may. 1999	OSOM [®]	Genzyme
					Strep A [®]	BioStar
Geisiker ²²	891	niños	EE.UU.	Feb. – abr. 2001	OSOM [®]	Genzyme
Hall ¹⁸	561	Niños (9)	EE.UU.	Ene. – mar. 2002	Strep A [®]	BioStar
Humair ¹⁶	372	> 15 (29,6)	Suiza	1999 – 2001	Strep A plus [®]	Abbott
Johanson ³¹	169	Adultos 25 – 44	Suecia	Ene. – mar. 1997	Strep A plus [®]	Abbott
Maltezou ¹⁷	820	Niños (7,2)	Grecia	2005 – 2007	Strep A Rapid test [®]	Beckton Dickinson
Roosevelt ³²	322	Niños (7,5)	EE.UU.	1998	Strep A plus [®]	Abbott
Rosenberg ³³	130	Niños y adultos	Canadá	1999 – 2000	Strep A plus [®]	Abbott
Van Limbergen ³⁴	213	Niños (3,85)	Escocia	Ene. – mar. 2003	Quick value [®]	Quidel Corp
Fontes ²³	229	Niños 1 – 18	Brasil	1997 – 2001	Patho DX [®]	DPC
Lorr ³⁵	182	Niños (30,6)	España	2007 – 2008	OSOM [®]	Genzyme
Lindback ³⁶	306	Adultos y niños	Noruega	2000 – 2002	Strep A plus [®]	Abbott
Abu-Sabaah ³⁷	355	< 4 años	Arabia Saudí	2006	Detector Strep A direct kit	–
Contessotto ³⁸	401	Niños	España	1997 – 198	Quick value [®]	Quidel Corp
Mclsaac ³⁹	787	Adultos y niños (16)	Canadá	1999 – 2002	Strep A plus [®]	Abbott
Wright ²⁰	338	niños	EE.UU.	Sep. – dic. 2005	Quick value [®]	Quidel Corp
					OSOM [®]	Genzyme
Nerbrand ²¹	1.151	Adultos y niños	Suecia	1997 – 98	Quick value [®]	Quidel Corp
					Strep A plus [®]	Abbott

N: número de muestras.

tivo negativo. Algunos trabajos midieron otros resultados (*likelihood ratio*, prevalencia de la enfermedad) y también mostraron resultados según la edad y/o las características clínicas de los pacientes.

Calidad de los estudios

La calidad de los artículos incluidos ha sido moderada (tabla 2). Todos los estudios recogían, con más o menos detalle, los criterios de selección de pacientes. En un trabajo los pacientes no constituyeron una muestra representativa de la población¹⁶. En un estudio no se utilizó el *gold standard* en todos los pacientes¹⁷. Seis trabajos no describieron de manera adecuada la intervención para poderla reproducir correctamente^{24,25,29,37-39}. El cegamiento de los investigadores para la interpretación de la prueba de referencia (cultivo microbiológico) solo se reflejó en 4 estudios^{19,22,25,27}. La explicación de las pérdidas acontecidas durante los estudios se notificó en 3 trabajos^{29,34,38}. Un estudio¹⁸ recogió los resultados no interpretables.

Resultados de las intervenciones

El cálculo, a partir de los datos de VP, VN, FP y FN, de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor

predictivo negativo, para los dispositivos evaluados en los estudios, se recoge en la tabla 3.

De manera general, la sensibilidad de los distintos dispositivos diagnósticos estuvo comprendida, en todos los casos entre el 65,6 – 96,4%. Según las edades, en los estudios realizados en niños la sensibilidad variaba entre el 65,6 – 92,6%. En los estudios de adultos los resultados oscilaron entre el 82 – 93,9%. La especificidad total osciló entre el 68,7 – 99,3%. Por grupos de edad, en los estudios de niños, estuvo comprendida entre el 68,7 – 99,3%. En los estudios de adultos tenía un rango del 68,75 – 93,9%. El valor predictivo positivo para el total de los trabajos tuvo un rango del 59,4 – 97,4%. Al dividir los estudios según los grupos de edad, en niños los resultados oscilaron entre el 72,1 – 95,8%, y en adultos entre el 67,4 – 90%. El valor predictivo negativo estuvo comprendido entre el 87,8 – 98%. Al separar los datos por grupos de edad, en estudios con niños ésta osciló entre el 91 – 98%, mientras que en adultos fue del 93 – 94,3%.

Al desglosar los resultados según el dispositivo utilizado, no se apreciaron diferencias de sensibilidad ni especificidad entre los diferentes estudios.

Para la elaboración del metaanálisis se descartaron dos artículos al no reflejar datos primarios^{20,21}. En otros 2 trabajos se comparaban 2 técnicas frente al método de referencia, por lo que cada una de ellas fue tratada de manera individual^{19,22}.

Tabla 3 Resultados de validez diagnóstica a partir de la extracción de datos de los artículos incluidos

Autor	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
Al Najjar ²⁴	0,850 (0,753 – 0,920)	0,993 (0,980 – 0,999)	0,958 (0,883 – 0,986)	0,972 (0,952 – 0,984)
Araujo ²⁵	0,939 (0,798 – 0,993)	0,688 (0,537 – 0,813)	0,674 (0,530 – 0,791)	0,943 (0,814 – 0,984)
Camurdan ²⁶	0,897 (0,866 – 0,923)	0,972 (0,957 – 0,982)	0,951 (0,927 – 0,967)	0,939 (0,92 – 0,953)
Chapin ²⁷	0,861 (0,801 – 0,909)	0,971 (0,948 – 0,986)	0,937 (0,888 – 0,965)	0,934 (0,903 – 0,955)
Edmonson ²⁸	0,855 (0,819 – 0,886)	1,000 (0,995 – 1,000)	1,000 (0,990 – 1,000)	0,919 (0,898 – 0,936)
DiMateo ²⁹	0,839 (0,767 – 0,897)	1,000 (0,990 – 1,000)	1,000 (0,968 – 1,000)	0,943 (0,915 – 0,962)
Forward ³⁰	0,719 (0,646 – 0,785)	0,943 (0,922 – 0,959)	0,769 (0,698 – 0,827)	0,927 (0,905 – 0,945)
Geiseker (Genzyme) ¹⁹	0,926 (0,853 – 0,970)	0,928 (0,884 – 0,959)	0,853 (0,771 – 0,909)	0,965 (0,93 – 0,983)
Geisiker (BioStar) ¹⁹	0,755 (0,656 – 0,838)	0,971 (0,938 – 0,989)	0,922 (0,840 – 0,964)	0,898 (0,851 – 0,931)
Geisiker (T1) ²²	0,876 (0,824 – 0,918)	0,962 (0,944 – 0,975)	0,876 (0,825 – 0,914)	0,962 (0,944 – 0,974)
Geisiker (T2) ²²	0,862 (0,808 – 0,906)	0,958 (0,940 – 0,972)	0,862 (0,809 – 0,902)	0,958 (0,94 – 0,970)
Hall ¹⁸	0,770 (0,695 – 0,834)	1,000 (0,991 – 1,000)	1,000 (0,968 – 1,000)	0,921 (0,892 – 0,943)
Humair ¹⁶	0,914 (0,855 – 0,955)	0,953 (0,917 – 0,976)	0,921 (0,864 – 0,955)	0,948 (0,912 – 0,970)
Johanson ³¹	0,821 (0,696 – 0,911)	0,965 (0,912 – 0,990)	0,920 (0,812 – 0,968)	0,916 (0,852 – 0,954)
Maltezou ¹⁷	0,829 (0,758 – 0,886)	0,931 (0,897 – 0,957)	0,917 (0,857 – 0,953)	0,917 (0,883 – 0,945)
Roosevelt ³²	0,802 (0,711 – 0,875)	0,950 (0,913 – 0,975)	0,880 (0,798 – 0,932)	0,913 (0,87 – 0,943)
Rosenberg ³³	0,750 (0,566 – 0,885)	0,989 (0,942 – 1,000)	0,960 (0,805 – 0,993)	0,921 (0,851 – 0,959)
Van Limbergen ³⁴	0,656 (0,468 – 0,814)	0,994 (0,967 – 1,000)	0,955 (0,782 – 0,992)	0,939 (0,893 – 0,965)
Fontes ²³	0,907 (0,797 – 0,969)	0,893 (0,838 – 0,934)	0,721 (0,604 – 0,913)	0,970 (0,931 – 0,987)
Lorr ³⁵	0,950 (0,831 – 0,994)	0,930 (0,874 – 0,966)	0,792 (0,657 – 0,883)	0,985 (0,947 – 0,996)
Lindback ³⁶	0,964 (0,910 – 0,990)	0,862 (0,806 – 0,907)	0,797 (0,721 – 0,857)	0,977 (0,942 – 0,991)
Abu-Sabaah ³⁷	0,910 (0,815 – 0,966)	0,920 (0,883 – 0,949)	0,726 (0,623 – 0,810)	0,978 (0,953 – 0,990)
Contessotto ³⁸	0,912 (0,843 – 0,957)	0,962 (0,933 – 0,981)	0,904 (0,835 – 0,945)	0,965 (0,937 – 0,981)
Mclsaac ³⁹	0,829 (0,774 – 0,875)	0,991 (0,979 – 0,997)	0,974 (0,941 – 0,989)	0,934 (0,911 – 0,952)
Wright (QuickVue) ²⁰	0,795 (ND)	0,950 (ND)	0,846 (ND)	0,930 (ND)
Wright (Genzyme) ²⁰	0,855 (ND)	0,970 (ND)	0,910 (ND)	0,950 (ND)
Nerbrand (QuickVue) ²¹	0,739 (ND)	0,868 (ND)	0,594 (ND)	0,942 (ND)
Nerbrand (test Pack) ²¹	0,828 (ND)	0,961 (ND)	0,878 (ND)	0,942 (ND)

IC: intervalo de confianza; ND: no descript; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

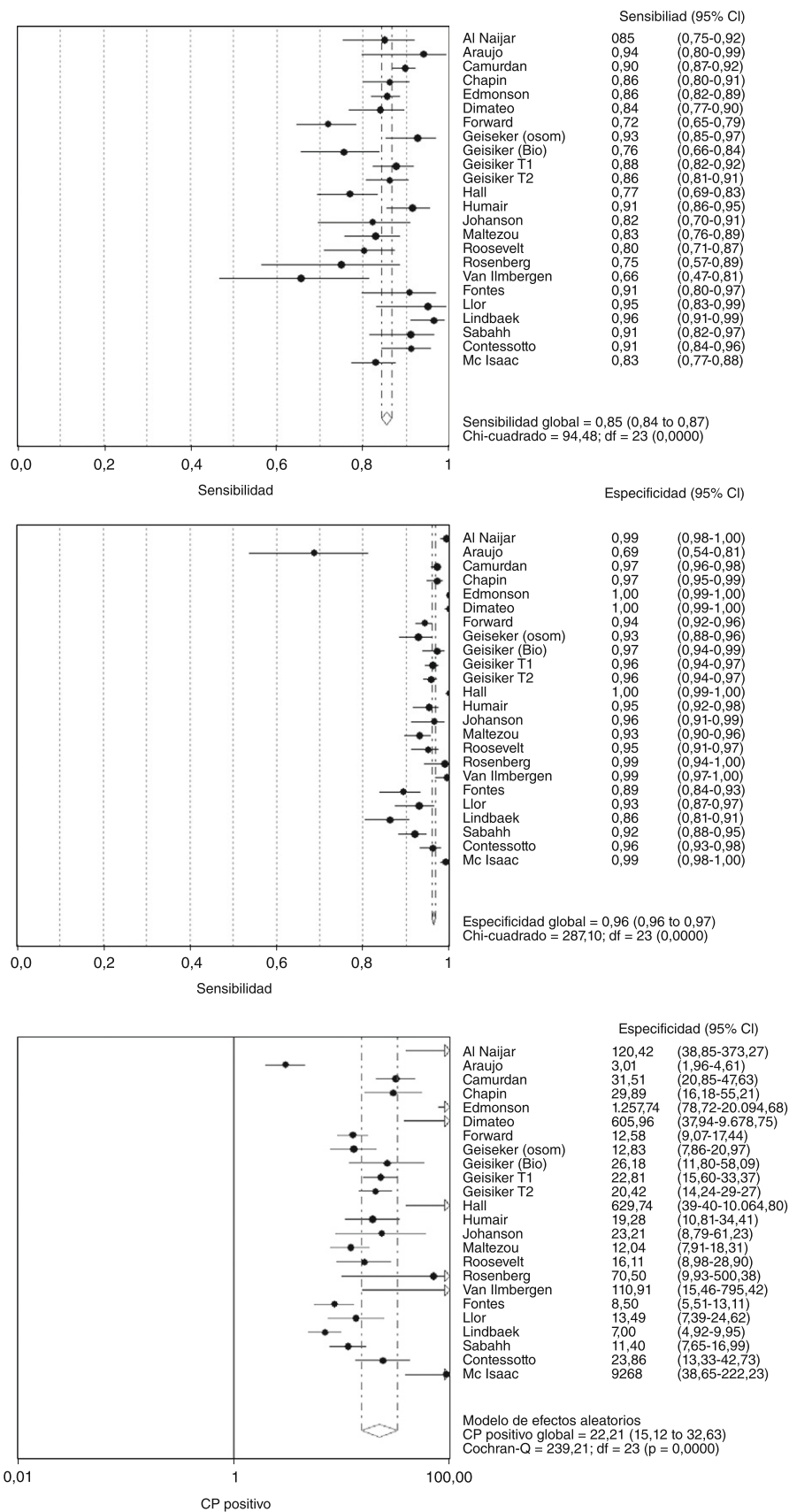


Figura 2 Representación forest-plot de los valores del metaanálisis para sensibilidad, especificidad y coeficiente de probabilidad positivo.

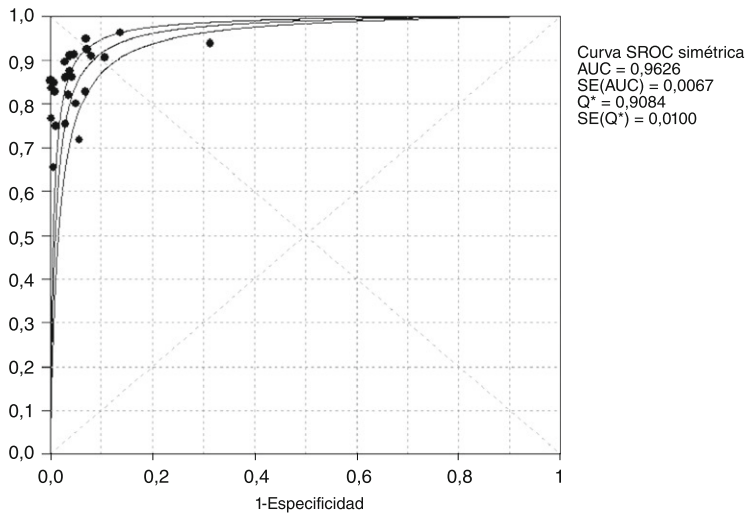
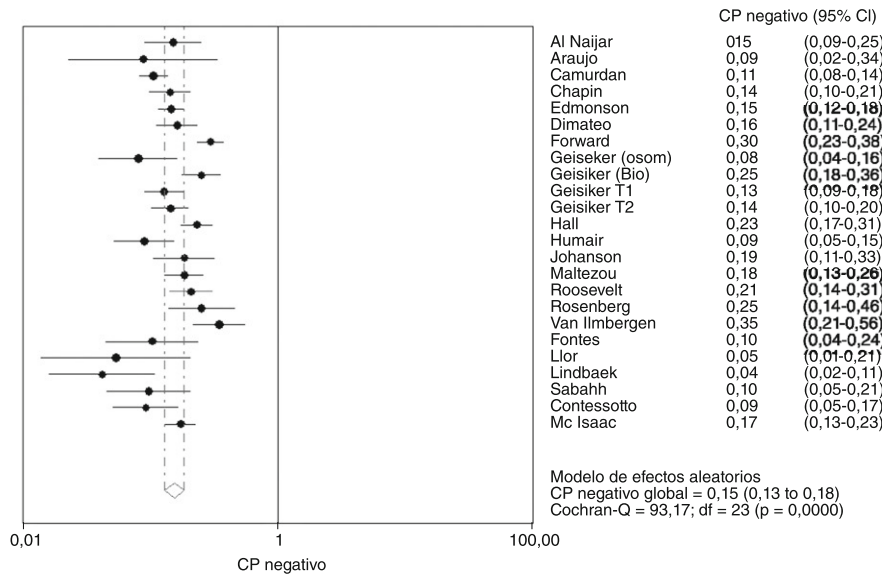
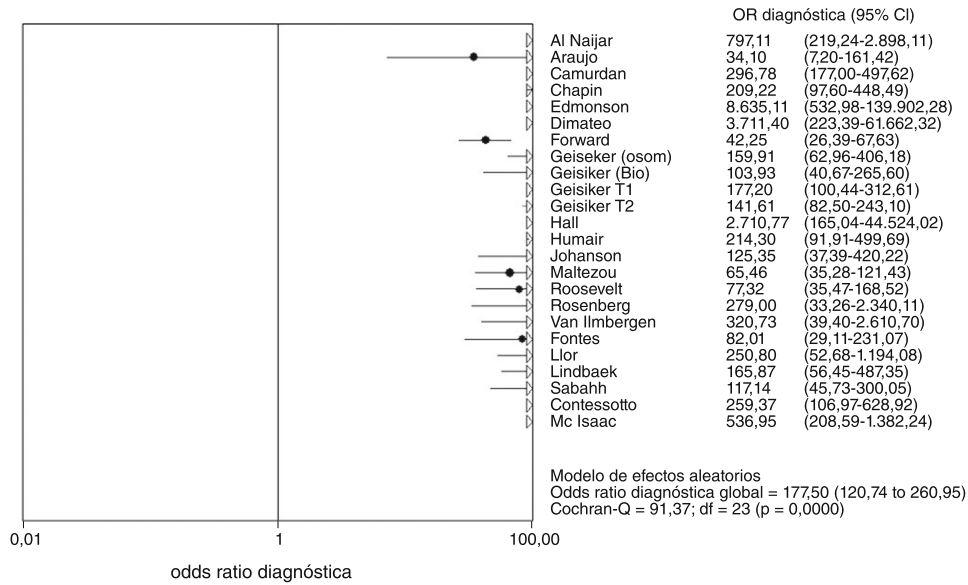


Figura 3 Valores del metaanálisis de coeficiente de probabilidad negativo, odds ratio diagnóstico y SROC.

El análisis del efecto umbral mostró un coeficiente de correlación de Spearman de 0,591 ($p=0,002$), lo que minimiza el sesgo del efecto umbral.

Mediante la realización del metaanálisis se determinó una sensibilidad global de 0,85 (IC: 0,84 – 0,87), reflejando que la frecuencia de falsos negativos de la prueba era de 15 de cada 100 pacientes diagnosticados de faringitis estreptocócica. El resultado de especificidad fue de 0,96 (IC: 0,96 – 0,97), por lo que la frecuencia de FP de la técnica para diagnosticar pacientes sin la enfermedad fue de 4 de cada 100 pacientes (fig. 2). El CP+ fue de 22,21 (IC: 15,12 – 32,63), y el negativo de 0,15 (IC: 0,13 – 0,18). Se determinó una *odds ratio* diagnóstica global de 117,50 (IC: 120,74 – 1.382,24), indicando que la prueba posee una buena capacidad discriminadora (fig. 3).

Existió heterogeneidad de los estudios en relación a la sensibilidad (χ^2 cuadrado=94,48; $p<0,001$), especificidad (χ^2 cuadrado = 287,10; $p<0,001$), CP+ (χ^2 cuadrado = 239,21; $p<0,001$) y CP- (χ^2 cuadrado = 93,17; $p<0,001$). El área bajo la curva resumen (SROC) determinada fue de 0,9626 y representa el rendimiento diagnóstico de la técnica; con un valor de mayor sensibilidad y especificidad (Q^*) de 0,9084, siendo ésta una medida global de la exactitud de la técnica. El umbral empleado en la mayoría de los estudios favorecería la sensibilidad frente a la especificidad, ya que casi todos estaban situados en la parte superior del diagrama (fig. 3).

Discusión

Esta revisión sintetiza la información actual existente sobre los métodos de diagnóstico rápido, mediante la detección antigénica directa, para el *S. pyogenes*, a partir de muestras de exudado faringoamigdal.

Los resultados de este trabajo reflejan que las técnicas rápidas muestran buena sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo, para poder usarlas como método de cribado para el diagnóstico presuntivo de faringitis estreptocócica ocasionada por *S. pyogenes*. Sin embargo, como se ha visto reflejado en los estudios analizados, estos dispositivos tienen que ser complementados con la realización del método de referencia, en este caso el cultivo microbiológico del exudado faringoamigdal en medios y condiciones apropiados, dado que existe un número no despreciable de FP y también falsos negativos.

Con los datos que hemos analizados, los mejores resultados se reflejan en el valor predictivo negativo, con cifras que en todos los casos de los estudios analizados superan el 87%. El valor predictivo positivo muestra cifras que en algunos estudios no sobrepasaron el 60%. La especificidad en general también registra muy buenos valores, de hasta el 99%, mientras que la sensibilidad es un poco inferior, no llegando en ninguna ocasión a sobrepasar al 97%.

No se aprecian grandes diferencias cuando se realiza la prueba en niños o en adultos, ofreciendo porcentajes de resultados similares.

Esta revisión sistemática ha presentado una serie de limitaciones. En primer lugar, se ha visto influenciada por el gran número de estudios y la heterogeneidad de éstos, que abordan la pregunta de investigación planteada al principio del trabajo de diferente manera. Otra limitación de este

trabajo es el potencial sesgo de publicación, ya que se excluyeron trabajos aún no publicados, literatura gris e informes de casas comerciales. Este sesgo se ha tratado de evitar al extender la búsqueda en varias bases de datos y realizarla sin restricción de idiomas. Con el fin de evitar un posible sesgo en la aplicación de los criterios de selección, éstos se definieron a priori.

Los resultados obtenidos de los artículos analizados están limitados por una serie de factores y presentan algunos problemas metodológicos tanto de validez interna como externa, que pueden ser la causa de las diferencias acusadas entre las distintas instrumentaciones ensayadas y que hacen que presenten una calidad moderada. Los factores más importantes han sido la falta de cegamiento y la explicación de las pérdidas acontecidas durante el desarrollo de los trabajos. La realización de la intervención no siempre se especificaba de manera clara, ya que algunos estudios se limitaban a exponer que «la utilización del dispositivo se había realizado siguiendo las instrucciones del fabricante». La determinación de resultados también ha presentado heterogeneidad según los dispositivos utilizados, ya que no en todos se midieron las mismas variables de resultado. También la intervención se realizaba de manera diferente, según el personal sanitario que lo realizase, así como la posterior selección e interpretación de datos. El método de referencia fue el cultivo microbiológico, pero según el estudio, éste se realizaba de diferente modo, cambiando medios de cultivo empleados, tiempos de incubación, identificación de colonias, etc.

La heterogeneidad de los estudios dificulta la obtención de estimadores combinados más precisos en la representación del metaanálisis. La curva SROC obtenida fue de 0,9626 cercano a la unidad, lo que se podría interpretar como un rendimiento diagnóstico aceptable de la técnica diagnóstica.

La literatura científica refleja como algunos autores demuestran que se realiza un uso excesivo de antibióticos para el tratamiento de la faringitis, justificado por la imposibilidad de descartar la implicación del *S. pyogenes* en el proceso y con el fin de evitar complicaciones^{3,7,8}. En los últimos quince años se han desarrollado métodos que permiten identificar la presencia de estreptococos en pocos minutos^{3,6}. Las técnicas rápidas de detección de *S. pyogenes* en exudado faríngeo disponibles en la actualidad identifican fácilmente la etiología infecciosa y permiten indicar de forma selectiva y eficaz la terapia antibiótica^{17,19,35}. Sin embargo, el uso de estas técnicas está poco extendido en nuestro país por falta de información específica, por su coste y por la fiabilidad de la prueba, ya que las técnicas de laboratorio ofrecen un mayor rendimiento diagnóstico^{1,4,38}.

Los estudios analizados en esta revisión ofrecen datos quizás demasiado optimistas con el registro de excelentes cifras de sensibilidad y especificidad en algunos casos^{24 – 39}. Se debe tener cautela con estos resultados, ya que en muchos trabajos los pacientes no constituían la población rutinaria que acude a centros de salud, sino que eran sujetos con alta sospecha de faringitis. Algunos estudios proponen que dada la alta sensibilidad (en torno al 90%) y especificidad (95%) que están demostrando los últimos dispositivos de detección antigénica disponibles en el mercado^{16,35,38}, tras la obtención de un resultado negativo no sería necesaria la realización de un cultivo para confirmar el diagnóstico, lo

que supondría un menor coste económico y el inicio de un tratamiento correcto en una brevedad de tiempo.

Conclusiones

En conclusión, según los resultados del metaanálisis, los dispositivos diagnósticos son capaces de detectar los antígenos con sensibilidad y especificidad aceptables. Las técnicas rápidas se presentan como métodos fiables, con aceptada eficacia y seguridad, para el diagnóstico de faringitis estreptocócicas, pero deben complementarse mediante el cultivo microbiológico y el posterior antibiograma si fuera necesario.

La implantación de estos métodos en consultas de atención primaria y pediatría podría ser de gran ayuda para instaurar un tratamiento mientras se esperan los resultados del laboratorio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A D. Sergio Márquez Peláez, por su colaboración en la corrección del manuscrito.

Bibliografía

- Batista Díaz N, Bordes Benítez A, Díez Gil O, Lecuona Fernández M, Lara Pérez M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto respiratorio superior. En: Cercenado E, Cantón R, editores. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2006.
- Cofré F, Rodríguez J. Faringoamigdalitis aguda. Rev Ped Elec. 2005;3:24–8.
- Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis. 2002;35:113–25.
- Centor RM, Allison JL, Sepi M, Cohen SJ. Pharyngitis Management: Defining the Controversy. J Gen Intern Med. 2007;22:127–30.
- Fox JW, Marcon MJ, Bonsu BK. Diagnosis of Streptococcal Pharyngitis by Detection of *Streptococcus pyogenes* in Posterior Pharyngeal versus Oral Cavity Specimens. J Clin Microbiol. 2006;44:2593–4.
- Chartier-Bret NB, Boucher B, Poyart C, Quesne G, Bingen E, Doit C, et al. Rapid antigen detection tests for diagnosis of group A streptococcal pharyngitis: comparative evaluation of sensitivity and practicability of 16 in vitro diagnostic medical devices performed in July 2002 by the French health products safety agency (Afsaps) as part of its market control mission. Pathol Biol. 2004;52:438–43.
- Michigan Quality Improvement Consortium. Acute pharyngitis in children. Southfield (MI): Michigan Quality Improvement Consortium; 2007 Jan. 1p.
- Diagnosis and Treatment of Respiratory Illness in Children and Adults. Health Care Guideline. Institute for Clinical Systems Improvement 2008.
- Fox JW, Cohen DM, Marcon MJ, Cotton WH, Bonsu BK, Fox JW, et al. Performance of rapid streptococcal antigen testing varies by personnel. J Clin Microbiol. 2006;44:3918–22.
- Johnson DR, Kaplan EL. False-positive rapid antigen detection test results: reduced specificity in the absence of group A streptococci in the upper respiratory tract. J Infect Dis. 2001;183:1135–7.
- Clegg HW, Dallas SD, Roddey OF, Martin ES, Swetenburg RL, Koonce EW, et al. Extrapharyngeal group A Streptococcus infection: diagnostic accuracy and utility of rapid antigen testing. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:726–31.
- Sheeler RD, Houston MS, Radke S, Dale JN, Adamson SC. Accuracy of rapid Strep in patients who had recent streptococcal pharyngitis. J Am Board Fam Pract. 2002;15:261–5.
- Cohen R, Levy C, Ovetchkine P, Boucherat M, Weil-Olivier C. Evaluation of streptococcal clinical scores, rapid antigen detection test and cultures for childhood pharyngitis. Eur J Pediatr. 2004;163:281–2.
- Armengol CE, Schlager TA, Hendley JO. Sensitivity of a rapid antigen detection test for group A streptococci in a private pediatric office setting: answering the red book's request for validation. Pediatrics. 2004;113:924–6.
- Lung AKC, Newman R, Kumar A, Davies HD. Rapid antigen detection testing in diagnosing group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. Expert Rev Mo Diagn. 2006;6:761–6.
- Humair JP, Revaz SA, Bovier P, Stalder H. Management of Acute Pharyngitis in Adults. Reliability of Rapid Streptococcal Tests and Clinical Findings. Arch Intern Med. 2006;166:640–4.
- Maltezou HC, Tsagris V, Antoniadou A, Galani L, Douros C, Katsarolis I, et al. Evaluation of a rapid antigen detection test in the diagnosis of streptococcal pharyngitis in children and its impact on antibiotic prescription. J Antimicrob Chemother. 2008;62:1407–12.
- Hall MC, Kieke B, Gonzales R, Belongia EA. Spectrum Bias of a Rapid Antigen Detection Test for Group A β -Hemolytic Streptococcal Pharyngitis in a Pediatric Population. Pediatrics. 2004;114:182–6.
- Giesecke KE, McKenzie T, Roe MH, Toss JK. Comparison of two rapid *Streptococcus pyogenes* diagnostic tests with a rigorous culture standard. Pediatr Infect Dis J. 2002;21:22–6.
- Wright CM. Comparison of two tests for detecting group A streptococcal pharyngitis in the pediatric population at Wright-Patterson Air Force Base. Mil Med. 2007;172:644–6.
- Nerbrand C, Jasir A, Schalen C. Are current detection tests for group A Streptococci sensitive enough? Evaluation of 2 commercial kits. Scand J Infect Dis. 2002;34:797–9.
- Giesecke KE, Roe MH, McKenzie T, Toss JK. Evaluating the American Academy of Pediatrics Diagnostic Standard for Streptococcus pyogenes Pharyngitis: Backup Culture Versus Repeat Rapid Antigen Testing. Pediatrics. 2003;111:e666–70.
- Fontes MJ, Bottrel FB, Fonseca MT, Lasmar LB, Diamante R, Camargos PA. Early diagnosis of streptococcal pharyngotonsillitis: assessment by latex particle agglutination test. J Pediatr (Rio J). 2007;83:465–70.
- Al-Najjar FYA, Uduman SA. Clinical utility of a new rapid test for the detection of group A Streptococcus and discriminate use of antibiotics for bacterial pharyngitis in an outpatient setting. Int J Infect Dis. 2008;12:308–11.
- Araujo BC, Imamura R, Senens LU, Sakae FA. Role of rapid antigen detection test for the diagnosis of group-A β -hemolytic Streptococcus in patients with pharyngotonsillitis. Rev Bras Otorrinolaringol. 2006;72:12–6.
- Carmurdan AD, Camurdan OM, Ok I, Sahin F, Ilhan MN, Beyazova U. Diagnostic value of rapid antigen detection test for streptococcal pharyngitis in a pediatric population. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008;72:1203–6.
- 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.
- Edmonson MB, Farwell KR. Relationship Between the Clinical Likelihood of Group A Streptococcal Pharyngitis and

- the Sensitivity of a Rapid Antigen-Detection Test in a Pediatric Practice. *Pediatrics*. 2005;115:280 – 5.
29. DiMatteo LA, Lowenstein SR, Brinhall B, Reiquarn 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.
 30. Forward KR, Haldane D, Webster D, Mills C, Brine C, Aylward D. A comparison between the Strep A rapid test device and conventional culture for the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2006;17:221 – 3.
 31. Johansson L, Månsson N-O. Rapid test, throat culture and clinical assessment in the diagnosis of tonsillitis. *Fam Pract*. 2003;20:108 – 11.
 32. Roosevelt GE, Kulkari MS, Shulman ST. Critical Evaluation of a CLIA-Waived Streptococcal Antigen Detection Test in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2001;37:377 – 81.
 33. Rosenberg P, Mclsaac W, McIntosh D, Kroll M. Diagnosing streptococcal pharyngitis in the emergency department: Is a sore throat score approach better than rapid streptococcal antigen testing? *CJEM*. 2002;4:178 – 84.
 34. Van Limbergen J, Kalima P, Taheri S, Beattie TF. Streptococcus A in paediatric accident and emergency: are rapid streptococcal tests and clinical examination of any help? *Emerg Med J*. 2006;23:32 – 4.
 35. Llor C, Hernández Anadon S, Gómez Bertomeu FF, Santamaría Puig JM, Calviño Domínguez O, Fernández Pages Y. Validación de una técnica antigénica rápida en el diagnóstico de la faringitis por estreptococo beta hemolítico del grupo A. *Aten Primaria*. 2008;40:489 – 96.
 36. Lindbæk M, Høiby EA, Lermark G, Steinholt IM, Hjortdahl P. Which is the best method to trace group A streptococci in sore throat patients: culture or GAS antigen test? *Scand J Prim Health Care*. 2004;22:233 – 8.
 37. Abu-Sabaah AH, Ghazi HO. Better diagnosis a treatment of infections caused by group A beta-hemolytic streptococci. *Br J Biomed Sci*. 2006;63:155 – 8.
 38. Contessotto Spadetto C, Cámara Simón M, Avilés Inglés MJ, Ojeda Escuri JM, Cascales Barceló I, Rodríguez Sánchez F. Empleo racional de los antibióticos en pediatría: impacto de la aplicación de un test rápido de detección de estreptococo beta hemolítico del grupo A en la faringoamigdalitis aguda. *An Esp Pediatr*. 2000;52:212 – 9.
 39. Mclsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical Validation of Guidelines for the Management of Pharyngitis in Children and Adults. *JAMA*. 2004;291:1587 – 95.