

Test de diagnòstic ràpid de la grip: visió des de l'atenció primària i des de la urgència hospitalària

Josep Marès Bermúdez¹, Josep de la Flor i Brú², Diego van Esso Arbolave³, Sebastià González⁴, Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria⁵

¹ Institut Pediàtric Marès-Riera. Blanes (Girona). ² CAP El Serral, Institut Català de la Salut. Sant Vicenç dels Horts (Barcelona).

³ SAP Muntanya, Institut Català de la Salut. Barcelona. ⁴ Unitat d'urgències pediàtriques. Servei de Pediatria. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ⁵ Servei de Pediatria. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

La visió des de l'atenció primària

En l'actualitat hi ha cada cop més consens en considerar que la grip en les edats pediàtriques no és ni tan banal ni tan benigna com sovint es creu: la taxa d'hospitalització en infants de menys de 2 anys és comparable a la del grup d'edat considerat clàssicament de més risc, els majors de 65 anys¹; els infants actuen com a vector fonamental en la disseminació de la malaltia a la resta de la població i, per tant, a col·lectius d'alt risc², són els transmissors més perllongats i eficaços del virus de la grip³, i de manera constant cada any són el col·lectiu amb una taxa més alta d'atac de grip (de fins al 45% algunes temporades) en l'epidèmia estacional⁴. Per tot això, el camí cap a la immunització anual pediàtrica universal sembla definit, almenys per als infants més petits, com ja recomanen els comitès de vacunes d'algunes societats científiques i alguns països⁵.

La fase inicial de la grip, abans de l'aparició de la simptomatologia respiratòria, es presenta com una síndrome febril sense focalitat aparent, i ens plantejarà en el lactant i infant petit amb bon estat general el diagnòstic diferencial amb una bacterièmia oculta. Sembla, doncs, molt interessant la possibilitat de disposar d'un test ràpid a la mateixa consulta que permeti confirmar el diagnòstic de grip, que en la major part de casos significarà evitar la pràctica d'altres exàmens complementaris o derivacions als serveis d'urgències (SU) hospitalaris.

La diferenciació clínica entre grip i altres infeccions virals respiratòries és difícil en infants, una dificultat que està en relació inversa amb l'edat. La possibilitat de fer un diagnòstic etiològic precís podria disminuir la taxa de reconsultes espontànies, sovint associades a un procés febril perllongat i inespecífic, reduint el risc que

aquest procés infecció d'origen viral acabi sent estudiat amb exploracions complementàries injustificades i poc rendibles, derivat al SU de referència o tractat innecessàriament amb antibiòtics, possibilitats que l'experiència mostra que augmenten en relació directa amb els dies d'evolució.

Es considera que l'infant amb grip documentada presenta una baixa taxa d'infecció bacteriana greu (IBG) associada, i en general es poden obviar altres exploracions complementàries, llevat de situacions especials de risc (nourats, immunodeprimits...). No obstant això, la pneumònia és freqüent en infants amb grip, i atesa la difícil diferenciació clínica entre pneumònia viral pel mateix virus de la grip (més freqüent en adults i de més gravetat) o la molt més freqüent coinfecció pneumocòccica, a l'infant amb grip que presenti simptomatologia suggestiva de pneumònia cal aplicar-li la mateixa conducta diagnòstica i terapèutica, independentment del resultat de la prova.

Diagnòstic de grip en l'atenció primària

Si la grip pediàtrica és tant freqüent, sembla òbvia la importància de fer un diagnòstic correcte d'una malaltia amb tant d'impacte. El problema és que la simptomatologia tan inespecífica de la grip, especialment en infants petits, fa que el diagnòstic clínic sigui habitualment incert, i això té conseqüències de gran impacte sanitari. El diagnòstic de grip en pacients pediàtrics a l'atenció primària (AP) es fa habitualment per la simptomatologia clínica i el coneixement de l'evolució de l'epidemiologia en la comunitat, amb dades que es publiquen setmanalment i que monitoren l'evolució de la incidència de grip en els diferents grups d'edat. Això facilita el diagnòstic en pacients que presenten un quadre clínic amb la simptomatologia característica de

Correspondència: Josep Marès Bermúdez
Institut Pediàtric Marès-Riera
C/ Costa Brava, 18. 17300 Blanes
jmares@ipmaresriera.cat

Treball rebut: 16.12.2019
Treball acceptat: 14.02.2020

Marès-Bermúdez J, de-la-Flor-Bru J, van-Esso-Arbolave D, González S, Rodrigo-Gonzalo-de-Liria C.
Test de diagnòstic ràpid de la grip: visió des de l'atenció primària i des de la urgència hospitalària.
Pediàtr Catalana. 2020;80(2):73-80.

la malaltia (febre, tos, obstrucció nasal, cefalea, miàlgies, etc.), però en els casos en què la simptomatologia no sigui tan evident o que per l'edat no sigui possible valorar-la, com és el cas de lactants i infants en els primers anys de vida, el diagnòstic clínic gairebé sempre genera dubtes⁶.

Peltola⁷ ha publicat un estudi en què es confirma que la sensibilitat i el valor predictiu positiu del diagnòstic clínic és baix (38% i 32%, respectivament). Aquesta dificultat diagnòstica determina que sovint, en el nostre medi, el procés que motiva la consulta es diagnostiqui de virasi, febre, febre sense focus, bronquitis o altres diagnòstics inespecífics.

Hi ha diferents publicacions que fan referència al potencial impacte dels tests de diagnòstic ràpid (TDR) tant a l'AP pediàtrica com als SU pediàtrics:

Sharma i col·l.⁸ revisen retrospectivament 72 infants febrils d'entre 2 i 24 mesos amb temperatura superior a 39°C amb ELISA positiu a virus de la grip A, comparant l'atenció rebuda per aquells als quals el resultat del test es coneix abans o després de l'alta. En el primer grup es van practicar menys anàlisis d'orina i de sang, i es va administrar menys ceftriaxona que al segon. La taxa de radiografies de tòrax va ser similar.

Bonner i col·l.⁹ estudien prospectivament 418 infants i joves d'entre 2 mesos i 21 anys i conclouen que el fet que el metge conegui un test de grip positiu redueix el nombre de proves de laboratori, radiografies i utilització d'antibiòtics, i augmenta l'ús d'antivirals en pacients de risc.

Smitherman i col·l.¹⁰ avaluen retrospectivament 705 infants de 0 a 36 mesos amb febre en període epidèmic de grip: 162 (23%) van presentar un test positiu a grip. La incidència d'IBG va ser significativament més baixa en el grup d'infants amb test positiu, i conclouen que en un infant petit febril amb grip confirmada i bon estat general no serien necessaris altres estudis.

Les proves de diagnòstic ràpid de grip en el punt d'atenció al pacient no es fan servir actualment a l'atenció primària pediàtrica excepte en alguns centres aïllats del territori i a set equips d'atenció primària de Barcelona Ciutat, com a part d'una prova pilot per valorar-ne l'impacte. Per tant, la majoria de centres d'atenció primària on s'atenen pacients d'edat pediàtrica no disposen de cap eina diagnòstica per a pacients amb sospita de grip i, en cas que es consideri necessari, han de derivar el pacient a urgències pediàtriques hospitalàries per confirmar una sospita diagnòstica.

Els motius d'aquest fet són diversos: a) històrics, per la manca de proves de diagnòstic ràpid en AP fins fa uns anys, quan es va normalitzar el test ràpid de detecció d'estreptococ del grup A; b) tecnològics, ja que fins fa molts pocs anys les proves de diagnòstic ràpid disponibles per ser utilitzades al punt d'atenció al pacient no tenien una sensibilitat i una especificitat adequades

per ser utilitzades amb garanties diagnòstiques; c) econòmics, atès el preu elevat d'aquestes proves en comparació amb les que es fan als laboratoris de microbiologia, i d) la manca d'estudis sobre els beneficis que el seu ús comportaria en AP, tant des del punt de vista de maneig del pacient, com d'altres aspectes no menys importants, com el consum d'antibiòtics, la freqüentació als serveis sanitaris per la durada dels símptomes, la satisfacció dels pacients i el seguiment anual de l'epidèmia de grip en el grup de pacients, els infants, que presenten la màxima prevalença de la malaltia.

El volum de nens i nenes que pateixen una infecció per virus gripal durant la temporada epidèmica és molt important. S'estima que més del 30% de la població pediàtrica s'infecta en la temporada epidèmica anual¹¹, fet que impedeix utilitzar de forma sistemàtica i rutinària una eina diagnòstica com els TDR de grip. Per tant, és probable que les seves indicacions s'hagin de limitar a un grup d'edat definit (primers anys de vida), pacients amb risc de complicacions, i altres que encara necessiten definir-se. En tot cas, és un camp obert d'estudi. La disponibilitat actual de tests i equips de diagnòstic dissenyats específicament per al punt d'atenció al pacient, incloent-hi l'AP, obre una nova i interessant perspectiva per al diagnòstic de grip en l'edat pediàtrica.

El grup de Van Esso¹² ha analitzat, durant tres temporades consecutives (2016-2019), l'impacte que un TDR pot tenir en la població de menys de 6 anys. Aquest projecte s'ha dut a terme en estreta col·laboració amb el Servei de Microbiologia, Unitat de Virus Respiratoris, de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron. En les primeres dues temporades s'han valorat fonamentalment dos paràmetres: consum d'antibiòtics i consultes addicionals als serveis sanitaris en els 10 dies posteriors al diagnòstic confirmat per una prova microbiològica ràpida en la consulta d'atenció primària (Sofia® Influenza A+B (Quidel, US)). Així mateix, aprofitant els avantatges de la tecnologia, s'han començat a estudiar els possibles beneficis que la transmissió de dades en temps real al laboratori de referència pot tenir en el seguiment de l'epidèmia anual de grip en la població objecte de vigilància.

Els resultats de la temporada 2016-2017 mostren una disminució en el consum d'antibiòtics entre el grup amb diagnòstic confirmat amb el grup amb diagnòstic inespecífic de febre (diferència no significativa) i una freqüentació més baixa amb reconsultes addicionals en els 10 dies posteriors al diagnòstic en els pacients amb diagnòstic confirmat microbiològicament (diferència significativa). En la temporada 2017-2018, amb circulació mixta de virus gripal A i B i un nombre de mostres molt superior, s'han confirmat els resultats de la primera temporada, però amb diferències estadísticament significatives, tant en el consum d'antibiòtics com en la freqüentació entre el grup amb diagnòstic confirmat per test Sofia® i el grup amb diagnòstic ines-

pecífic de febre (dades pendents de publicació). Finalment, en la temporada 2018-2019 s'ha començat a estudiar la implicació de la transmissió en temps real, al laboratori de referència, de les dades obtingudes al territori (dades pendents de publicació).

En resum, la utilització dels TDR de grip en l'AP pediàtrica és un camp d'estudi que mereix ser explorat a fons amb la finalitat de valorar-ne els avantatges i els inconvenients, així com el cost-benefici, per tal d'implantar aquesta prova a una escala més gran.

Altres estudis recents corroboren aquestes conclusions: un TDR positiu per a grip redueix la petició d'altres proves complementàries (fins i tot en lactants de menys de 3 mesos), augmenta la prescripció d'antivirals en pacients de risc, disminueix l'ús inapropiat d'antibiòtics i redueix el consum de recursos sanitaris en disminuir la taxa de reconsulta¹³⁻²².

Test de diagnòstic ràpid de la grip

Els TDR immunocromatogràfics per a grip, que són els més utilitzats en AP per la comoditat i facilitat d'ús, la rapidesa operativa i el preu assequible, utilitzen anticossos monoclonals contra la nucleoproteïna del virus. No obstant això, presenten sensibilitats mitjanes significativament més baixes que altres TDR immunocromatogràfics que es descriuen en aquesta sèrie (estreptococ, VRS, tests digestius...). Aquestes sensibilitats comprenen un ampli rang entre el 45 i el 89%²³⁻²⁹, més altes pel virus A, especialment pel H3N2, que pel B, i menors pels virus B del llinatge Yamagata en relació amb els del llinatge Victoria³⁰. Una metaanàlisi de 159 estudis comparatius amb tècniques de biologia molecular (reacció en cadena de la polimerasa, PCR) o cultiu³¹, el 35% dels quals duts a terme durant la pandèmia del 2009, tant en infants com en adults, va mostrar una sensibilitat mitjana del 62,3% i una especificitat del 98%. La sensibilitat va ser més alta en infants (66,6%) i pel virus A (64,6%).

Si bé es publiquen resultats molt divergents segons els diferents equips comercials utilitzats, és probable que moltes de les diferències publicades depenguin en gran part de la tècnica de recollida i processament de la mostra. El rentat d'aspirat nasal i l'escovillat nasofaringi són més sensibles que el frotis nasal, ja que obtenen més contingut antigènic. No obstant això, és més molest i de vegades difícil perquè les fosses nasals de l'infant petit són menys permeables. Alguns equips contenen hisops massa amples i rígids per ser utilitzats còmodament en lactants i infants petits. És molt important immobilitzar bé el cap, perquè fins i tot els infants grans solen fer un moviment bruscat i inesperat al notar la sensació molesta a la nasofaringe, que pot generar alguna petita ferida a la mucosa nasal. No és excepcional que es produeixi un sagnat lleu a la fosa nasal, sense cap rellevància, però del qual cal advertir prèviament la família i l'infant. La recollida de la mostra per

rentat i aspirat nasal és senzilla en lactants però més carregosa en infants i ocupa més temps que l'escovillat. La menor sensibilitat està relacionada amb l'escovillat faringi simple, que no s'hauria d'utilitzar. L'escovillat nasal només s'ha de fer servir en cas que el nasofaringi no sigui possible.

Al capítol 2 d'aquesta sèrie³² es descriu la tècnica adequada per recollir la mostra amb l'escovillat nasofaringi, el rentat aspirat nasal i l'escovillat nasal.

El millor període per practicar el TDR està entre les 12 i les 48 hores de l'inici de la simptomatologia, i sempre durant els 4 o 5 primers dies. El límit per practicar-lo serien 96 hores d'evolució en adolescents, i 120 hores en infants, excretors més perllongats del virus, tot i que en aquestes fases tardanes de la grip, difícilment el TDR ens dona una informació rellevant que permeti prendre decisions, llevat de la del reforç a un diagnòstic empíric anterior i la tranquil·litat de la família. Abans de les 12 hores hi pot haver falsos negatius per una càrrega antigènica insuficient. Els TDR poden detectar grip A, B o totes dues en el mateix equip. Hi ha equips que associen la determinació d'antigen de la grip amb virus respiratori sincitial i amb adenovirus a partir de l'obtenció d'una sola mostra (Fig. 1). Més modernament s'han comercialitzat³³ TDR de determinació multiantigènica (Multiplex) per a diferents virus respiratoris (els ja esmentats més metapneumovirus i parainfluença), tot i que falta valorar-ne el cost-benefici.

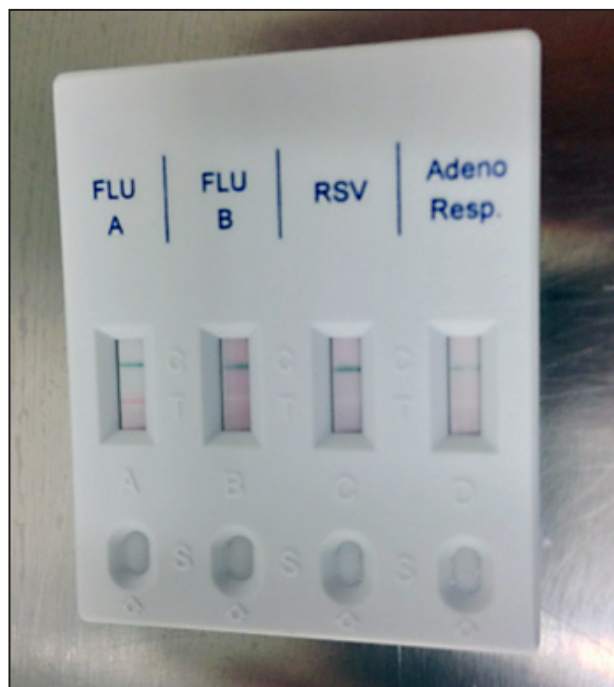


Fig. 1. Test immunocromatogràfic per a virus respiratoris, positiu per a grip A (observació personal).

També estan disponibles TDR de diagnòstic molecular, que es basen en una tècnica d'amplificació isotèrmica de l'àcid nucleic, diferent a la tècnica enzimàtica de la PCR de la polimerasa a temps real, i que permet iden-

tificar en mostra obtinguda per escovillat nasal (no necessita escovillat nasofaringi), i en tan sols 15 minuts (molt més ràpida que la PCR), la presència de material genètic (RNA) del virus influença i identificar si es tracta del virus de la grip A o B (no permet subtipar, a diferència de la PCR) (Fig. 2 i 3). Tenen un cost molt inferior a la PCR, tot i que molt superior als TDR basats en immunocromatografia, però a diferència d'aquests tenen una sensibilitat i una especificitat del 98-99%, que pràcticament iguala la PCR (molt més sensible que el cultiu viral)³⁴, cosa que fa desitjable que aquestes tècniques, tan bon punt el seu cost les faci assumibles, siguin el futur del diagnòstic de la grip en l'AP.



Fig. 2. Instrument per fer el test de diagnòstic ràpid per a tècnica molecular d'amplificació isotèrmica de l'àcid nucleic per a la detecció de grip: Abbott ID Now® (cortesia d'Abbott).

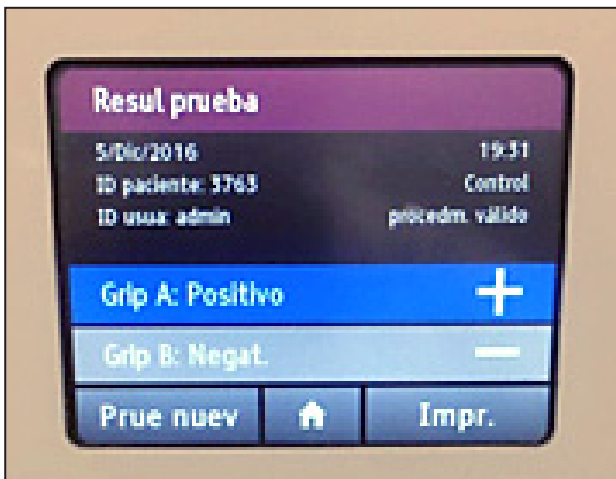


Fig. 3. Resultat en pantalla del TDR molecular per a grip (observació personal).

Recentment s'han desenvolupat noves tècniques d'immunofluorescència, amb una execució similar a les tècniques d'immunocromatografia, però utilitzant

un petit lector automatitzat, que permeten obtenir resultats en menys de 15 minuts amb sensibilitats de més del 90%, clarament superiors a la immunocromatografia, i amb un cost molt inferior al de les tècniques moleculars³⁵.

A la figura 4 presentem una proposta d'algorisme per a la utilització del TDR de la grip en l'AP.

La visió des de les urgències pediàtriques

Test de diagnòstic ràpid de la grip

El TDR de grip està disponible actualment en la majoria d'urgències pediàtriques del nostre medi, i la literatura ha avalat el paper que té en l'augment de l'eficiència en la gestió del flux de pacients i en la dedicació de recursos hospitalaris, així com en una prescripció més acurada d'antibiòtics i antivirals i en una reducció d'exploracions complementàries i hospitalitzacions³⁶⁻⁴¹. Des de la primera dècada d'aquest segle, les proves ràpides s'han anat implantat progressivament en els diferents centres i s'han incorporat als arbres conceptuals de presa de decisions clíniques⁴²⁻⁴³.

En el marc de l'assistència urgent, el temps que cal esperar fins a obtenir els resultats és un factor clau, tant per l'espera dels pacients i les famílies com per motius evidents de saturació assistencial⁴⁴. Afortunadament, els avenços tecnològics cada cop ofereixen millors temps de resposta i molts centres poden dur a terme proves ràpides a les instal·lacions assistencials mateix (és el concepte de prova prop del pacient o *point-of-care testing*), fins i tot a l'atenció primària¹². També cal esmentar que els TDR solen tenir un rendiment millor en infants que en adults (ja que tenen una càrrega viral més alta a la nasofaringe) i que, tot i que la majoria de proves disponibles són altament específiques, hi ha diferències substancials en termes de sensibilitat. Això fa que depenent del context clínic i del tipus de prova ràpida emprada, el test per a la grip sigui més adequat per confirmar que no pas per descartar la malaltia⁴⁵.

Aspectes tècnics

Per al diagnòstic ràpid de la grip en mostra respiratòria hi ha fonamentalment els tests moleculars i els tests de detecció d'antigen. Els tests moleculars es basen en la identificació del material genètic viral i són més sensibles i específics. D'altra banda, les proves de detecció d'antigen són en general menys sensibles, però són tècnicament més senzilles i barates, si bé n'hi ha de diferents tipus. A la taula I es detallen les característiques generals dels diferents grups de proves disponibles actualment.

Els tests moleculars són a dia d'avui els que la literatura recomana àmpliament i, per tant, els de referència. Actualment ofereixen resultats en un temps assu-

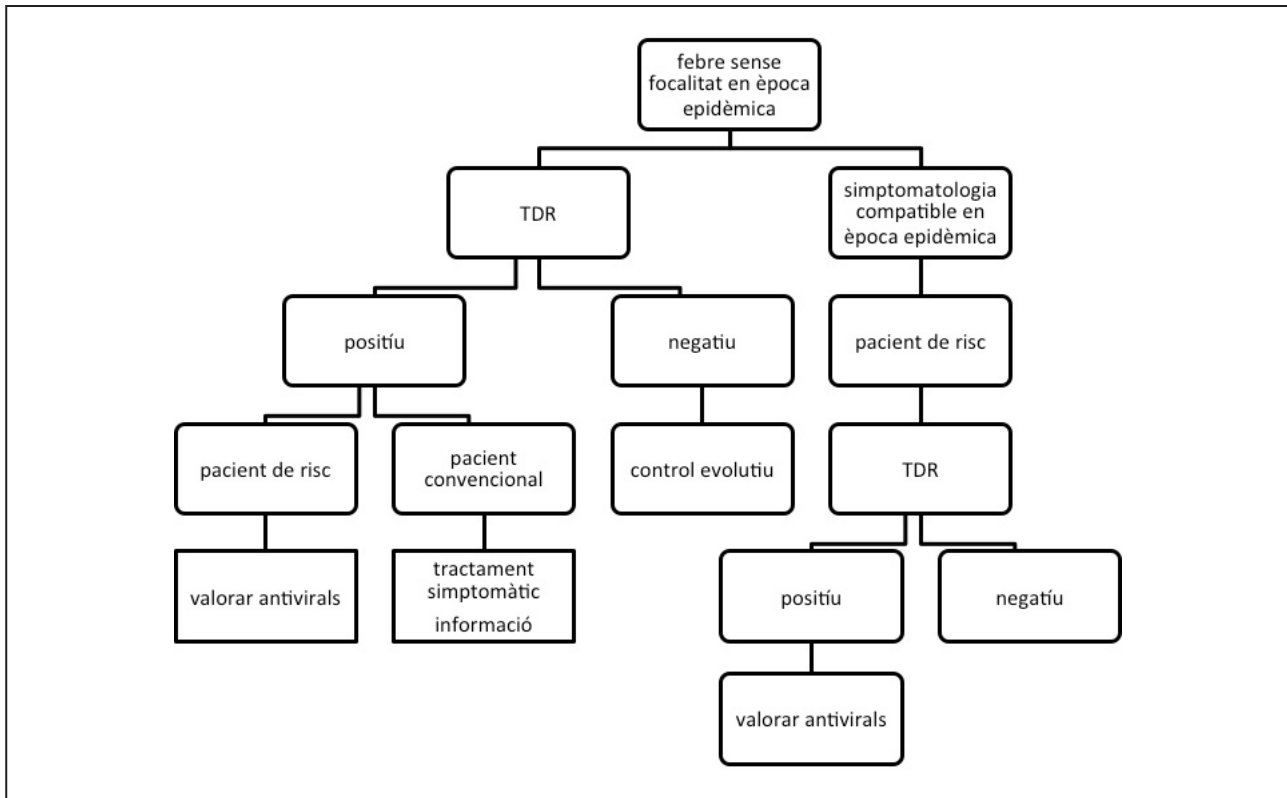


Fig. 4. Proposta d'algorisme per a la utilització pràctica dels TDR per a la grip en atenció primària.

mible, però tenen un cost més alt i això propicia que, depenent del centre sanitari, es facin servir proves de detecció antigènica en el context de l'atenció urgent. De tota manera, una opció que en certs recursos assistencials es duu a terme (en un balanç entre cost i sensibilitat) és la d'aplicar d'entrada proves de detecció antigènica i reservar els tests moleculars ràpids per a casos seleccionats, com ara pacients de risc tributaris de tractament antiviral (havent provat abans un test antigènic o no) o bé pacients en què la probabilitat clínica de patir la infecció gripal sigui molt alta. Alguns autors recomanen practicar un test molecular si la prova ràpida antigènica és positiva en època de baixa circulació gripal o si, a l'inrevés, la prova és negativa en ple pic epidèmic⁴⁶⁻⁴⁷. En alguns centres hospitalaris del nostre entorn es fa en la mateixa mostra una PCR convencional diferida o un altre test molecular (com ara un panell ampliat per detectar la grip i altres virus respiratoris) als pacients respiratoris hospitalitzats en què la prova inicial ràpida per mètodes de detecció antigènica és negativa, amb finalitats diagnòstiques i de cohortització. En aquest mateix sentit, cal fer notar que certs autors recomanen la realització de panells múltiples de detecció de patògens respiratoris per tècniques moleculars a tots els pacients que necessiten ser hospitalitzats, especialment si estan immunodeprimits.

Quant al tipus de mostra respiratòria que cal obtenir, s'ha de tenir en compte que aquest és un aspecte molt important i que té un impacte determinant en la sensibilitat de les proves. L'aspirat nasofaríngic es considera la

mostra amb més rendiment i es duu a terme mitjançant la instil·lació de sèrum fisiològic amb una xeringa i una sonda, i la posterior recuperació succionant amb la xeringa. Menys sensibles són les mostres obtingudes d'exsudat faringoamigdalí amb escovilló; ara bé, és possible augmentar-ne la sensibilitat duent a terme una recollida combinada de mostres nasal i faringoamigdalina amb dues turundes que es poden remetre al laboratori conjuntament en el mateix medi de transport viral. Les mostres respiratòries s'han de remetre al laboratori en un medi de transport viral estèril específic i, si hi ha una demora previsible en l'enviament, cal mantenir les mostres refrigerades en el medi a uns 4°C.

Cal tenir en compte que la càrrega viral en mostra respiratòria cau a mesura que passen els dies d'infecció gripal, tot i que en infants i en pacients immunodeprimits en general es pot detectar el virus durant més dies. Les proves moleculars detecten el virus durant un període de temps més llarg que els tests de detecció d'antigen.

Indicacions pràctiques a urgències pediàtriques

A nivell pràctic, la prova ràpida de la grip en el marc de l'atenció urgent té unes indicacions concretes, ja que, més enllà d'aquests casos particulars, el diagnòstic de la síndrome gripal és essencialment clínic en un context epidemiològic apropiat.

TAULA I

**Tipus de proves ràpides de grip existents actualment
i les seves característiques pràctiques**

Tests moleculars		
RT-PCR	Resultats en 1-8 hores	Molt sensible i específica Pot diferenciar entre subtipus de grip A
Altres proves moleculars ràpides, com les isotèrmiques	Resultats en 15-30 minuts	Molt sensible i específica
Tests de detecció d'antigen		
Immunocromatografia ràpida digital	Resultats en <15 minuts	Raonablement sensible i específica
Immunofluorescència automatitzada	Resultats en 20-30 minuts	Molt sensible i específica, pràcticament equivalent a les proves moleculars en pacients pediàtrics
Immunofluorescència directa i indirecta	Resultats entre 15 minuts i 4 hores	Raonablement sensible i específic Durant el pic epidèmic el resultat negatiu no exclou el diagnòstic amb prou certesa
Proves de detecció ràpida d'antigen (immunoassaig enzimàtic)	Resultats en <15 minuts	Alta especificitat però sensibilitat baixa-moderada Durant el pic epidèmic el resultat negatiu no exclou el diagnòstic amb prou certesa

Adaptada parcialment de les dades de la metaanàlisi de Merckx et al.⁴⁹ i de l'United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁵⁰.

*Nota: la majoria de proves poden diferenciar entre virus de la grip A i B, tret d'algunes proves de detecció ràpida d'antigen (algunes sí que ho poden fer, algunes no diferencien i algunes només detecten grip A).

RT-PCR: *reverse transcription-polymerase chain reaction* o reacció en cadena de la polimerasa per transcripció reversa.

TAULA II

**Pacients que per les seves comorbiditats o condició clínica podrien tenir indicació de determinació urgent de grip
per valorar tractament antiviral en època epidèmica si presenten clínica compatible**

Indicació clara
<ul style="list-style-type: none"> - Immunodeficiències primàries moderades o greus, o secundàries clínicament o potencialment rellevants. - Sotmesos a trasplantament d'òrgan sòlid (amb independència de la data del trasplantament o del tractament immunosupressor). - En tractament immunosupressor. - Trasplantats de progenitors hematopoètics. - En tractament quimioteràpic. - Drepanocitosi o altres hemoglobinopaties. - Fibrosi quística i altres pneumopaties greus. - Alteracions neurològiques o neuromusculars que poden comprometre el maneig adequat de les secrecions respiratòries. - Per la gravetat o complicacions de la seva infecció gripal requereixen cures intenses.
Indicació relativa, a valorar en cada cas particular
<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiència renal crònica, síndrome nefròtica activa. - Cardiopatia amb repercussió hemodinàmica significativa. - Malalties metabòliques cròniques, com la diabetis. - Asma i altres malalties pulmonars cròniques. - En tractament crònic amb salicilats (artritis reumatoide, malaltia de Kawasaki, etc.). - En general, qualsevol pacient que hagi de ser hospitalitzat per motiu de la infecció gripal. - En pacients menors de 2 anys encara que no tinguin més factors de risc (segons les guies IDSA44, indicació que no és comuna en el nostre medi). - Altres indicacions també recollides a les guies IDSA44 i menys esteses en el nostre context: convivents de persones a risc de desenvolupar complicacions greus de la grip així com pacients sense factors de risc que han consultat en <48 hores des de l'inici de la clínica.

Adaptada del protocol intern de l'Hospital Infantil Vall d'Hebron (no publicat, autors del Servei de Pediatria, actualització de 2018) i de guies IDSA 201844.

D'una banda, la determinació urgent de la grip es pot fer servir en temporada epidèmica per a la cohortització dels pacients amb clínica respiratòria que necessiten ingressar a l'hospital. Tenint en compte que la capacitat de llits d'hospitalització és finita en un sistema sanitari com el nostre i que sovint les habitacions

són compartides, és preferible que en temps d'epidèmia de grip s'agrupin els pacients respiratoris segons si tenen infecció o no.

El diagnòstic ràpid de grip també té una clara indicació en els pacients que consulten amb febre sense focus

(essencialment els menors de 2-3 anys) i que segons el protocol específic de cada centre serien tributaris d'exploracions complementàries. En aquest grup d'infants, la constatació que pateixen una infecció pel virus de la grip podria evitar certes exploracions o aportar un valor afegit de certesa diagnòstica. Amb tot, sempre cal tenir en compte que el fet d'objectivar la infecció gripal disminueix però no anul·la completament la probabilitat de patir una IBG (fins i tot una infecció urinària en lactants petits), de manera que el judici clínic i l'avaluació de l'estat general del pacient són peces clau⁴⁸.

D'una altra banda, hi ha pacients que poden ser tributaris de tractament antiviral específic (essencialment amb oseltamivir en el nostre medi) per les seves comorbiditats o per la seva situació clínica. Aquestes condicions s'enumeren a la taula II.

En essència, i tal com es desprèn de les indicacions comentades, el test ràpid de la grip té el seu paper quan el diagnòstic pot canviar el maneig o el tractament del pacient. Finalment, en certs casos clínics complexos amb dubtes diagnòstics raonables, el clínic també podria trobar un valor a sol·licitar la determinació urgent de grip.

Bibliografia

- Cruz-Cañete M, Moreno-Pérez D, Jurado-Ortiz A, García-Martín J, López-Siles J, Olalla-Martín L. El virus de la gripe en Pediatría. Un motivo de hospitalización. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(3):177-83.
- Dawood FS, Breese J. Influenza viruses. En Long SS, Prober Ch G, Fisher M. Principles and practice of Pediatric infectious diseases (5a ed.). Filadèlfia: Elsevier; 2018. p. 1181-9.
- Sato M, Hosoya M, Kato K, Suzuki H. Viral shedding in children with influenza virus infections treated with neuraminidase inhibitors. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(10):931-2.
- Mc Cullers. Influenza viruses. En Cherry JD, Harrison JG, Kaplan SL, Steinback WJ, Hotez PJ. Feigin and Cherry's Textbook of pediatric infectious diseases (8a ed.). Filadèlfia: Saunders Elsevier; 2018. p. 1729-45.
- Bekker A, Chou C, Bernstein H. Update on universal annual influenza immunization recommendations for children. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(1):122-6.
- Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, Vainionpää R, Heikkinen T. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(5):372-5.
- Peltola V, Reunanen T, Ziegler T, Silvennoinen H, Heikkinen T. Accuracy of clinical diagnosis of influenza in outpatient children. *Clin Infect Dis*. 2005;41(8):1198-200.
- Sharma V, Dowd MD, Slaughter AJ, Simon SD. Effect of rapid diagnosis of influenza virus type A on the emergency department management of febrile infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(1):41-3.
- Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics*. 2003;112(2):363-7.
- Smitherman HF, Caviness AC, Macias CG. Retrospective review of serious bacterial infections in infants who are 0 to 36 months and have influenza A infection. *Pediatrics*. 2005;115(3):710-8.
- Fraaij PL, Heikkinen T. Seasonal influenza: the burden of disease in children. *Vaccine*. 2011;29(43):7524-8.
- Van Esso DL, Valente AM, Vilà M, Casanovas JM, de Quixano M, Rodrigo C, et al. Rapid Influenza Testing in Infants and Children Younger than 6 Years in Primary Care: Impact on Antibiotic Treatment and Use of Health Services. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(8):e187-e9.
- Tillekeratne LG, Bodinayake CK, Nagahawatte A, Vidanagama D, Devasiri V, Arachchi WK, et al. Use of Rapid Influenza Testing to Reduce Antibiotic Prescriptions Among Outpatients with Influenza-Like Illness in Southern Sri Lanka. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93(5):1031-7.
- Cantais A, Mory O, Plat A, Bourmaud A, Giraud A, Costille M, et al. Impact of bedside diagnosis of influenza in the paediatric emergency ward. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(7):898-903.
- Diallo D, Hochart A, Lagree M, Dervaux B, Martinot A, Dubos F. Impact of the Sofia® Influenza A+B FIA rapid diagnostic test in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr*. 2019;26(1):6-11.
- Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests an antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(2):164-77.
- Abanses JC, Dowd MD, Simon SD, Sharma V. Impact of rapid influenza testing at triage on management of febrile infants and young children. *Pediatr Emerg Care*. 2006;22(3):145-9.
- Jennings LC, Skopnih H, Burckhardt I, Hribar I, Del Piero L, Deichmann KA. Effect of rapid influenza testing on the clinical management of pediatric influenza. *Influenza Other Respir Viruses*. 2009;3(3):91-8.
- Ozkaya E, Cambaz N, Coskun Y, Mete F, Geyik M, Samanci N. The effect of rapid diagnostic testing for influenza on the reduction of antibiotic use in pediatric emergency department. *Acta Paediatr*. 2009;98(10):1589-92.
- Mintegi S, García-García JJ, Benito J, Carrasco J, Gómez B, Hernández S, Astobiza E, Luaces C. Rapid influenza test in young febrile infants for the identification of low-risk patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(11):1026-8.
- De la Rocque F, Lécuyer A, Wollner C, d'Athis P, Pecking M, Thollot F, Cohen R. Impact of influenza rapid diagnostic tests (IRDT) on the diagnosis of influenza and on the management of influenza in children in ambulatory pediatric setting. *Arch Pediatr*. 2009;16(3):288-93.
- Hojat K, Duppenhaler A, Aebi C. Impact of the availability of an influenza virus rapid antigen test on diagnostic decision making in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(6):696-8.
- Chan KH, Maldeis N, Pope A, Yup A, Ozinskas J, Gill J et al. Evaluation of the Directigen Flu a+b test for rapid diagnosis of influenza virus type A and B infections. *J Clin Microbiol*. 2000;40(5):1675-80.
- Hamilton MS, Abel DM, Ballam YJ, Otto MK, Nickell AF, Pence LM et al. Clinical evaluation of the ZstatFlu-II test: a chemiluminiscent rapid diagnostic test for influenza virus. *J Clin Microbiol*. 2002;40(7):2331-4.
- Ruest A, Michaud S, Deslandes S, Frost EH. Comparison of the Directigen flu A+B test, the QuickVue influenza test, and clinical case definition to viral culture and reverse transcription-PCR for rapid diagnosis of influenza virus infection. *J Clin Microbiol*. 2003;41(8):3487-93.
- Weinberg A, Walker ML. Evaluation of three immunoassay kits for rapid detection of influenza virus A and B. *Clin Diag Lab Microbiol*. 2005;12(3):367-70.
- Yoo Y, Sohn JW, Park DW, Kim JY, Lee Y, Choung JT, et al. Clinical evaluation of the SD Bioline influenza virus antigen test for rapid detection of influenza viruses A and B in children and adults during the influenza season. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(8):1050-2.
- Ivaska L, Niemela J, Heikkinen T, Vuorinen T, Peltola V. Identification of respiratory viruses with a novel point-of-care multianalyte antigen detection test in children with acute respiratory tract infection. *J Clin Virol*. 2013;57(2):136-40.
- Hassan F, Nguyen A, Formanek A, Selvarangan R. Comparison of the BD Veritor System for Flu A+B with the Alere Binax Now influenza A&B card for detection of influenza A and B viruses in respiratory specimens from pediatric patients. *J Clin Microbiol*. 2014;52(3):906-10.
- Busson L, Hallin M, Thomas I, De Foor M, Vandenberg O. Evaluation of 3 rapid influenza diagnostic tests during the 2012-2013 epidemic: influences of subtype and viral load. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;80(4):287-91.
- Chartrand C, Leeflang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a metaanalysis. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):500-11.
- Bernárdez, S. Descripció de les tècniques de recollida de mostres i realització dels tests de diagnòstic ràpid. *Pediatr Catalana*. 2019;79(3):101-4.
- Hurtado J, Mosquera M, de Lazzari E, Martínez E, Torner N, Isanta R, et al. Evaluation of a new, rapid, simple test for the detection of influenza virus. *BMC Infect Dis*. 2015;15:44.
- Bell J, Bonner A, Cohen DM, Birkhahn R, Yogev R, Triner W, et al. Multicenter clinical evaluation of the novel Alere® i influenza A&B

- isothermal nucleic acid amplification test. *J Clin Virol*. 2014;61(1):81-86.
35. Dunn J, Obuekwe J, Baun T, Rogers J, Patel T, Snow L. Prompt detection of influenza A and B viruses using the BD Veritor® system flu A+B, Quidel® Sofia influenza A+B FIA, and Alere binax NOW® influenza A&B compared to real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79(1):10-13.
 36. Esposito S, Marchisio P, Morelli P, Crovari P, Principi N. Effect of a rapid influenza diagnosis. *Arch Dis Child*. 2003;88(6):525-6.
 37. Noyola DE, Demmler GJ. Effect of a rapid diagnosis on management of influenza A infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(4):303-7.
 38. Hojat K, Duppenhaller A, Aebi C. Impact of the availability of an influenza virus rapid antigen test on diagnostic decision making in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(6):696-8.
 39. Mitchell SL, Chang YC, Feemster K, Cardenas AM. Implementation of a rapid influenza A/B and RSV direct molecular assay improves emergency department oseltamivir use in paediatric patients. *J Med Microbiol*. 2018;67(3):358-63.
 40. Blaschke AJ, Shapiro DJ, Pavia AT, Byington CL, Ampofo K, Stockmann C, et al. A National Study of the Impact of Rapid Influenza Testing on Clinical Care in the Emergency Department. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3(2):112-8.
 41. Lacroix S, Vrignaud B, Avril E, Moreau-Klein A, Coste M, Launay E, et al. Impact of rapid influenza diagnostic test on physician estimation of viral infection probability in paediatric emergency department during epidemic period. *J Clin Virol*. 2015;72:141-5.
 42. Benito-Fernández J, Vázquez-Ronco MA, Morteruel-Aizkuren E, Mintegui-Raso S, Sánchez-Etxaniz J, Fernández-Landaluce A. Impact of rapid viral testing for influenza A and B viruses on management of febrile infants without signs of focal infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(12):1153-7.
 43. Brotons P, Noguera MM, Valls A, Larrauri A, Domínguez A, Launes C, et al. Impact of Rapid On-demand Molecular Diagnosis of Pediatric Seasonal Influenza on Laboratory Workflow and Testing Costs: A Retrospective Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(6):559-63.
 44. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6):895-902.
 45. Bruning AHL, Leeflang MMG, Vos JMBW, Spijker R, de Jong MD, Wolthers KC, et al. Rapid Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;65(6):1026-32.
 46. Avril E, Lacroix S, Vrignaud B, Moreau-Klein A, Coste-Burel M, Launay E, et al. Variability in the diagnostic performance of a bedside rapid diagnostic influenza test over four epidemic seasons in a pediatric emergency department. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;85(3):334-7.
 47. Kondrich J, Rosenthal M. Influenza in children. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(3):297-302.
 48. Krief WI, Levine DA, Platt SL, Macias CG, Dayan PS, Zorc JJ, et al. Influenza virus infection and the risk of serious bacterial infections in young febrile infants. *Pediatrics*. 2009;124(1):30-9.
 49. Merckx J, Wali R, Schiller I, Caya C, Gore GC, Chartrand C, et al. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared with Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167(6):394-409.
 50. United States Centers for Disease Control and Prevention. Influenza virus testing methods. Accessible a la xarxa [data de consulta: 09-2019]. Disponible a: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/table-testing-methods.htm>.