



SEIP

Sociedad Española de
Infectología Pediátrica

RECOMENDACIONES GT INFECCIONES RESPIRATORIAS-SEIP PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN PEDIATRÍA

Noviembre 2021

Laura Francisco González (*Pediatra, C.S Gregorio Marañón, Alcorcón. Vocal de SEIP*),
Alfredo Tagarro García (*Pediatra, Hospital Infanta Sofía. Investigador en Fundación
Investigación Doce De Octubre*), en nombre del GT Infecciones Respiratorias de la SEIP.

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

- 1.1. Pacientes con sintomatología compatible.**
- 1.2. Contactos estrechos de pacientes con COVID-19.**
- 1.3. Sospecha de síndrome inflamatorio vinculado a SARS-CoV-2.**

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

Los casos sospechosos de infección aguda son aquellos que cursan con sintomatología de infección respiratoria (catarro de vías altas o infección de vías respiratorias bajas) y también con cuadros de fiebre sin foco (especialmente en menores de 3 meses), o cuadro gastrointestinal. No hay ningún síntoma o signo que descarte razonablemente COVID-19, pero hay algunos síntomas que hacen que la sospecha sea mayor: alteración del olfato o gusto (niños mayores y adolescentes), aparición de febrícula o fiebre, cefalea, odinofagia, mialgias y dolor retroesternal [1]. En el momento actual se recomienda realizar pruebas microbiológicas a todo caso sospechoso, independientemente de la gravedad [2].

1.2. **Contactos estrechos de pacientes con infección COVID confirmada.**

Se considera contacto estrecho [2] a cualquier persona que haya estado en el mismo lugar que un caso, a una distancia menor de 2 metros, sin protección adecuada y durante un tiempo total acumulado de más de 15 minutos en 24 horas. El periodo por considerar será desde dos días antes del inicio de síntomas del caso hasta el momento en el que el caso es aislado. Cuando el caso sea asintomático, los contactos se buscarán desde dos días antes de la fecha de toma de la muestra para el diagnóstico.

Para el manejo de contactos en centros educativos existe un protocolo específico:

[https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Guia actuacion centros educativos.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Guia_actuacion centros educativos.pdf)

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

Aunque el síndrome se desarrolla normalmente de 4 a 6 semanas tras la infección aguda, hay pacientes que mantienen PCR positiva hasta 3 meses después de la infección por SARS-CoV-2, por lo que puede ser útil realizar la PCR para el diagnóstico de SIMS-PedS.

2. Técnicas diagnósticas de COVID-19 disponibles actualmente:

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

En el momento actual, la decisión entre las técnicas preferidas por este grupo de trabajo (RT-PCR en frotis oral [saliva], saliva en colector, o test de antígeno en FNF) depende de la disponibilidad del test y de otras consideraciones relacionadas con el ámbito asistencial, la coordinación con el servicio correspondiente de Microbiología, y del propio centro sanitario donde se encuentra el paciente. Este Grupo de Trabajo

considera que tanto la saliva/frotis oral como el test rápido antigénico podrían considerarse de primera elección en pacientes sintomáticos durante los primeros 5 días de síntomas, teniendo siempre en cuenta que si existe una alta sospecha por criterios clínicos y/o epidemiológicos, deberá realizarse una RT-PCR aunque el test de Ag sea negativo.

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

Indicaciones:

- Pacientes asintomáticos que ingresan en centros hospitalarios (cirugía, ingresos programados, etc.), según indicaciones de autoridades sanitarias y situación epidemiológica.
- Viajes, según recomendación del país receptor.
- Estudio de contactos asintomáticos.
- Sospecha elevada de COVID-19 con test de Ag o RT-PCR en frotis oral en saliva negativos.
- Cuando las técnicas anteriores (test de Ag o RT-PCR en saliva) no estén disponibles.

Ventajas:

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

Su sensibilidad (S) es alta: 85-90%. La muestra nasofaríngea ha demostrado mayor sensibilidad que la orofaríngea [3]. Su especificidad (E) es muy alta: >99%

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

Desventajas:

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

La positividad no significa infección aguda: en niños, la mediana de negativización es 17 días y puede tardar hasta 3 meses [5].

Técnica:

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

Se deben hacer 2 ó 3 rotaciones de 180 grados del hisopo y mantener 5 segundos en contacto con la mucosa.

2.2. RT-PCR en saliva (frotis oral)

Indicación fundamental:

Pacientes sintomáticos (durante los primeros 5 días de sintomatología) en caso de que los resultados estén accesibles para la familia en un plazo razonable y de estar protocolizado de acuerdo con el laboratorio de microbiología.

Ventajas:

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

La sensibilidad en población pediátrica, según el Estudio EPICO-AEP (subestudio EPICO-TEST, enviado a publicación a fecha noviembre 2021) es de 72.1% (IC 95%: 59.7-81.9 %), en comparación con el FNF, considerando el FNF como patrón oro. Considerando el

FNF una prueba imperfecta (como lo es, al no tener S=100% ni E=100%), la sensibilidad del frotis oral es de 84.8% (IC 95: 71.5-93.6%). Su especificidad es >99%

Estos resultados están en concordancia con resultados de otros estudios en saliva en población pediátrica [6,7].

Desventajas:

Validado únicamente en pacientes pediátricos sintomáticos (en los primeros 5 días de síntomas).

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

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

Técnica

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

Para la toma de esta muestra, en el estudio EPICO-TEST se siguió el siguiente protocolo: se recomienda la ingesta de líquido (agua, leche en el caso de lactantes) 40-60 min antes, y el paciente no debe ingerir alimento o bebida en los 30 minutos previos a la toma. Inicialmente se estimula la producción de saliva, masajeando las mejillas con los dedos durante 15-30 segundos y posteriormente se toma muestra de la saliva contenida en la boca, frotando suavemente las encías inferiores de un lado (10 veces) y luego del otro lado (10 veces). Por último, se introduce el hisopo bajo la lengua durante 15 segundos y se rota 2-3 veces antes de introducirlo en el medio de transporte de virus en que se enviará al laboratorio.

2.3. RT-PCR directa en saliva

Indicación fundamental:

Adolescentes sintomáticos a nivel comunitario (durante los primeros 5 días de sintomatología) en caso de que los resultados estén accesibles para la familia en un

plazo razonable y de estar protocolizado de acuerdo con el laboratorio de microbiología [8].

Despistaje (cribado) en adolescentes asintomáticos.

Ventajas

No invasivo.

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

Desventajas

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

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

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

Técnica

En este caso los pacientes son instruidos para que recojan en casa su propia saliva. Debe recolectarse a primera hora de la mañana o tras al menos 2 horas de ayuno. Se vierte la propia saliva a un tubo colector que luego se transfiere a un recipiente estéril, que debe taparse y posteriormente desinfectar la superficie exterior con una solución hidroalcohólica.

2.4 RT-PCR Multiplex en FNF

Indicación fundamental

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

Ventajas:

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

Sensibilidad y especificidad similar a la RT-PCR convencional.

Desventajas:

Su realización encarece significativamente el coste, aspecto a tener en cuenta en entornos en los que exista una alta demanda de detección de SARS-CoV-2.

Técnica:

Similar a la RT-PCR en FNF.

2.5 .Test antigénicos rápidos de última generación (en FNF)

Indicación fundamental:

Pacientes sintomáticos, en Atención Primaria y Urgencias hospitalarias, cuando la opción RT-PCR en frotis oral (saliva) no esté disponible o no sea viable (alta demanda, coste, etc.).

Ventajas:

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

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

Bajo coste.

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

Desventajas:

Indicada únicamente en pacientes sintomáticos, durante los primeros 5 días de inicio de los síntomas.

Menor sensibilidad y especificidad que la RT-PCR, especialmente en menores de 3 años: si existe una alta sospecha por criterios clínicos y/o epidemiológicos y la prueba de Ag resulta negativo, deberá confirmarse el resultado con la realización de una RT-PCR.

Técnica:

Toma de muestra similar a FNF. Dilución con buffer y vertido en dispositivo de flujo lateral.

2.6 . Pruebas antigénicas rápidas de autodiagnóstico

Indicación fundamental:

Despistaje hasta acudir a un centro sanitario para confirmación.

Ventajas:

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

Desventajas:

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

Puede dar una falsa sensación de seguridad, por existir una proporción indefinida de falsos negativos.

Técnica:

Según instrucciones del fabricante.

2.7 Test de determinación de anticuerpos (Serología)

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

Ventajas:

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

Desventajas:

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

Su negatividad no descarta infección pasada: entre $\frac{1}{4}$ y $\frac{1}{3}$ de los niños con infección aguda no genera anticuerpos detectables mediante técnicas estándar [5]

Técnica:

Existen varias técnicas:

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

CONCLUSIONES:

- En el estudio de contactos estrechos de pacientes con infección COVID-19 confirmada, asintomáticos, la prueba de elección continúa siendo la RT-PCR en FNF.

- En pacientes sintomáticos (durante los primeros 5 días de síntomas), este Grupo de Trabajo considera que tanto la RT-PCR en frotis oral/saliva como el test rápido antigénico podrían considerarse de primera elección, teniendo siempre en cuenta que si existe una alta sospecha por criterios clínicos y/o epidemiológicos, deberá realizarse una RT-PCR aunque el test de Ag sea negativo.
- Las pruebas serológicas no tienen utilidad para el diagnóstico de infección aguda, si bien pueden apoyar el diagnóstico en cuadros compatibles con SIMS-Ped, al confirmar infección pasada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2021 ;106(5):440-448. doi: 10.1136/archdischild-2020-321385.
2. Ministerio de Sanidad. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. Actualizado a 12 de agosto de 2021. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos.htm>
3. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020; 25(3): 2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
4. Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. Duration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectivity: When Is It Safe to Discontinue Isolation? CID.2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1249>
5. Tagarro A, Sanz-Santaefemia F.J, Grasa C, Cobos E, Yebra J, Alonso-Cadenas JA et al. Dynamics of RT-PCR and Serologic Test Results in Children with SARS-

CoV-2 Infection. *The Journal of Pediatrics*. 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.09.029>

6. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* . 2020 ;383:1283-1286. doi: 10.1056/NEJMc2016359

7. Al Suwaidi H, Senok H, Zulfa Deesi R, Khansaheb H, Pokasirakath S, Chacko B, et al Saliva for molecular detection of SARS-CoV-2 in school-age children Hanan Al Suwaidi et al *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27:1330-1335.

8. Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, Yao M, Dendukuri N, Mc Donald E. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2021;181(3):353-360.

9. Brotons P, Perez-Arguello A, Launes C, Torrents F, Saucedo J, Claverol J et al. Validation and implementation of a direct RT-qPCR method for rapid screening of SARS-CoV-2 infection by using non-invasive saliva samples. *Int. J. Infect. Dis*. 2021;110: 363-370.

10. Villaverde S, Domínguez-Rodríguez S, Sabrido G, Pérez-Jorge C, Plata M, Romero MP, Grasa C, Jiménez AB, Heras E, Broncano A, Núñez M, Illán M, Merino P, Soto B, Molina-Arana D, Bermejo A, Mendoza P, Gijón M, Pérez-Moneo B, Moraleda C, Tagarro A, on behalf of EPICO-AEP Working Group. Diagnostic accuracy of SARS-CoV-2 antigen rapid test compared to Real Time-PCR in the pediatric population, *The Journal of Pediatrics* .2021

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.01.027>

11. González-Donapetry P, García-Clemente P, Bloise I. Think of the children. Evaluation of SARS-CoV-2 rapid antigen test in pediatric population. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40:385–388

12. Lou B, Li T.D, Zheng S.F, Su Y.Y, Li Z.Y, Liu W et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset. *Eur Respir J.* 2020;56 :2000763 <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00763-2020>

13. Lumley SF, Wei J, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, et al. The duration, dynamics and determinants of SARS-CoV-2 antibody responses in individual healthcare workers. *Clin Infect Dis.* 2021 Jan 6:ciab004. doi: 10.1093/cid/ciab004