



Valor del laboratorio de Virología para la pediatría de Atención Primaria

Marta E. Álvarez-Argüelles

Sección Virología, Servicio de Microbiología

HUCA

AAPAP. Oviedo, 31 Mayo 2019

Caso clínico 1

- 20/Enero/2019
- 2 años, niña
- SF, Ex. Amigdalares
- Acude a guardería
- UPED:
 - SF/ITU o Condensación pulmonar
 - Buen estado general
 - No hallazgos importantes en la exploración
 - RFA elevados:
PCR:13.4/ **PCT:16.2**
- Ingreso por RFA → cefuroxima
- Buena evolución y alta

Caso clínico 2

- 15/05/2019
- 6 años, niño
- Fiebre 39º, odinofagia de 3 días de evolución
- AP:
 - Buen estado general
 - Fiebre
 - No hallazgos importantes en la exploración
- PCR: Negativas
- IA/IB/IC/VSR ; CMV/EBV
- ETV/RV/Cov/Meta; ADV/Cla/Myc
- Cultivo celular ECP en revisión de 18 h

Caso clínico 1

- 20/Enero/2019
- 2 años, niña
- SF, Ex. Amigdalares
- Acude a guardería
- UPED:
 - SF/ITU o Condensación pulmonar
 - Buen estado general
 - No hallazgos importantes en la exploración
 - RFA elevados:
PCR:13.4/ PCT :16.2
- Ingreso por RFA → Cefuroxima
- Buena evolución y alta

Caso clínico 2

- 15/05/2019
- 6 años, niño
- Fibre 39º, odinofagia de 3 días de evolución
- AP:
 - Buen estado general
 - Fiebre
 - No hallazgos importantes en la exploración
- PCR: Negativas
- IA/IB/IC/VSR ; CMV/EBV
- ETV/RV/Cov/Meta; ADV/Cla/Myc
- Cultivo celular ECP en revisión de 18 h

Caso clínico 1

- 20/Enero/2019
- 2 años, niña
- SF, Ex. Amigdalares
- Acude a guardería
- UPED:
 - SF/ITU o Condensación pulmonar
 - Buen estado general
 - No hallazgos importantes en la exploración
 - RFA elevados:
PCR:13.4/ PCT :16.2
- Ingreso por RFA → Cefuroxima
- Buena evolución y alta

Caso clínico 2

- 15/05/2019
- 6 años, niño
- Fibre 39º, odinofagia de 3 días de evolución
- AP:
 - Buen estado general
 - Fiebre
 - No hallazgos importantes en la exploración
- PCR: Negativas
- IA/IB/IC/VSR ; CMV/EBV
- ETV/RV/Cov/Meta; ADV/Cla/Myc
- Cultivo celular ECP en revisión de 18 h



10 principales causas de muerte en 2016



Fuente: Estimaciones de Salud Global 2016: Muertes por causa, edad, sexo, por país y por región, 2000-2016. Ginebra, OMS.

Infecciones virales

- Frecuentes → sobretodo niños

- Mayoría no graves



- Autolimitadas

- Diferentes clínicas

- algunas características → diagnóstico

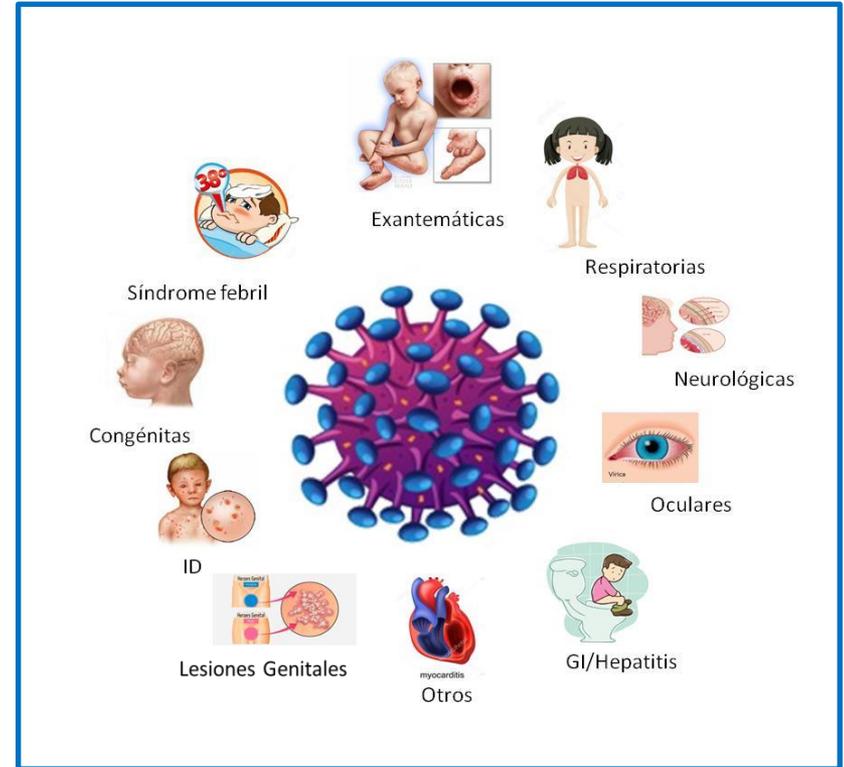
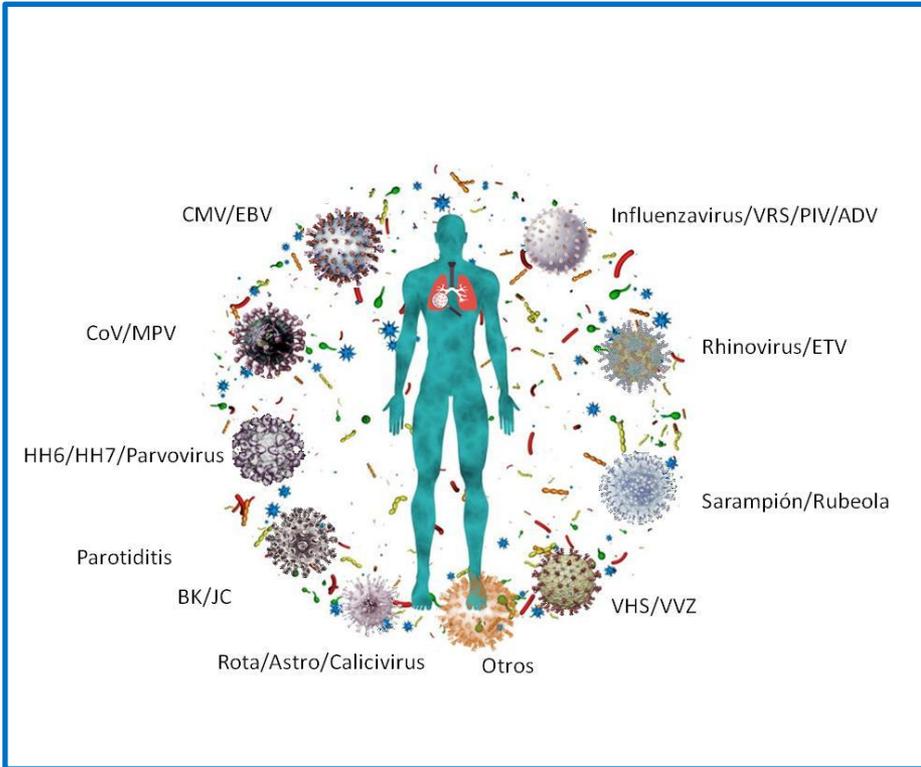
- Cuadros más frecuentes

- Infecciones respiratorias → mayor morbimortalidad en pediatría

- Lactantes y preescolares: 6-10 episodios/año
- Ausencias escolares: 60-80%
- Exacerbación asmática: 65-95% (85%)

- Exantemáticas → mayoría durante edad pediátrica

Etiología y manifestaciones de la infección viral



Mismo cuadro clínico
Mismo virus



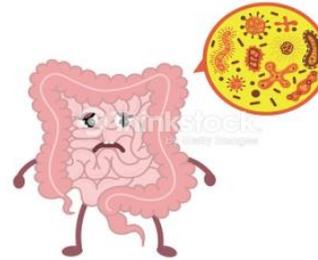
Distintos virus
Distintos cuadros clínicos

Diagnóstico Sindrómico

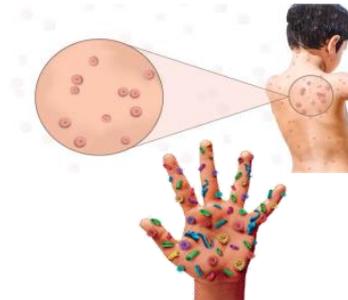
Transmisión viral



Vía respiratoria



Vía digestiva



Contacto/Piel



Vectores



Vía sanguínea



Vía materna

Reticencias al diagnóstico viral

- Diagnóstico “laborioso, lento” → Se conoce poco de la etiología
- No hay antivirales efectivos en virus respiratorio
 - Elevado uso antibióticos → Europa >50% acuden AP por catarro o neumonía → contribución a Resistencias
- No se daba importancia al virus:
 - Ni en IRVA /Ni en neumonías/Ni en
 - Focalizado en bacterias



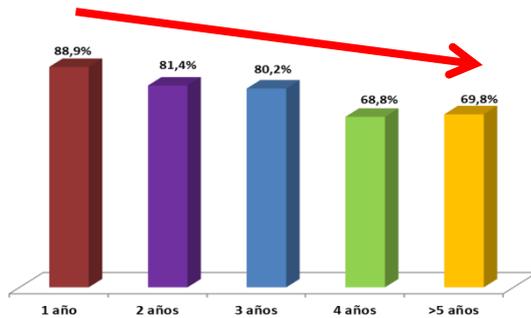
Conocer etiología → uso racional de los antibióticos

Viruses associated with acute respiratory infection in a community-based cohort of healthy New Zealand children.

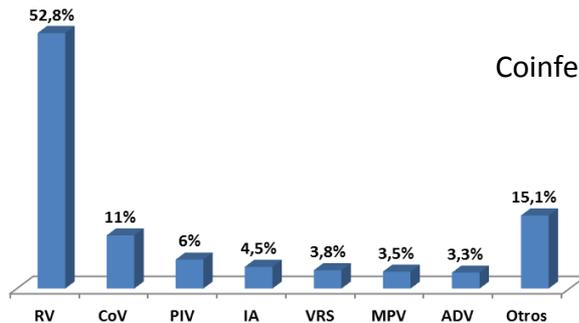
Walker GJ^{1,2}, Stelzer-Braid S^{1,2}, Shorter C³, Honeywill C³, Wynn M¹, Willenborg C¹, Barnes P³, Kang J³, Pierse N⁴, Crane J³, Howden-Chapman P⁴, Rawlinson WD^{1,2,5,6}

Author information

- Periodo estudio: 2013-2014
- Pacientes: 301 (1-8 años) con síntomas respiratorios
- Procesos respiratorios: 400 exudados nasales
- **Detección viral: 77%**



Distribución por edad



Coinfecciones: 9,3%

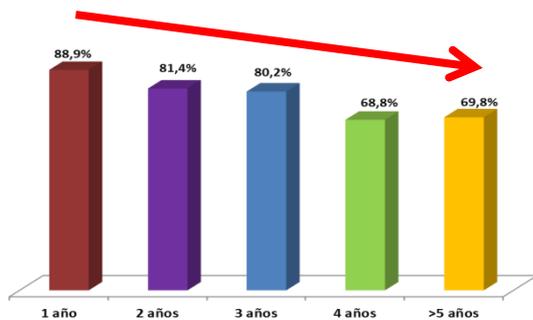
Etiología viral

Viruses associated with acute respiratory infection in a community-based cohort of healthy New Zealand children.

Walker GJ^{1,2}, Stelzer-Braid S^{1,2}, Shorter C³, Honeywill C³, Wynn M¹, Willenborg C¹, Barnes P³, Kang J³, Pierce N⁴, Crane J³, Howden-Chapman P⁴, Rawlinson WD^{1,2,5,6}

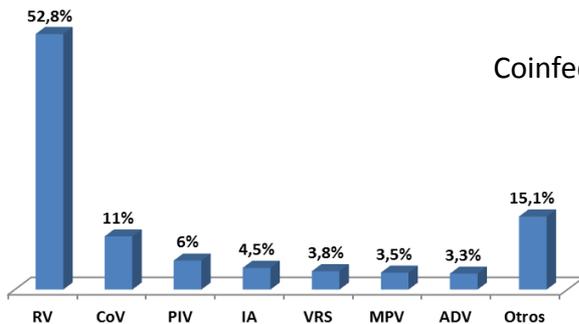
Author information

- Periodo estudio: 2013-2014
- Pacientes: 301 (1-8 años) con síntomas respiratorios
- Procesos respiratorios: 400 exudados nasales
- **Detección viral: 77%**



Distribución por edad

Coinfecciones: 9,3%



Etiología viral



Original article

Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries

M. Ieven^{1,2,*}, S. Coenen^{2,3,4}, K. Loens^{1,2}, C. Lammens^{1,2}, F. Coenjaerts⁵, A. Vanderstraeten^{1,2}, B. Henriques-Normark^{6,7}, D. Crook⁸, K. Huygen⁹, C.C. Butler⁸, T.J.M. Verheij¹⁰, P. Little¹¹, K. Zlateva¹², A. van Loon⁵, E.C.J. Claas¹², H. Goossens^{1,2}, on behalf of the GRACE consortium

- Periodo de estudio: 2007-2011(2018)
- 11 países Europeos
- Pacientes: 3104 Atención primaria

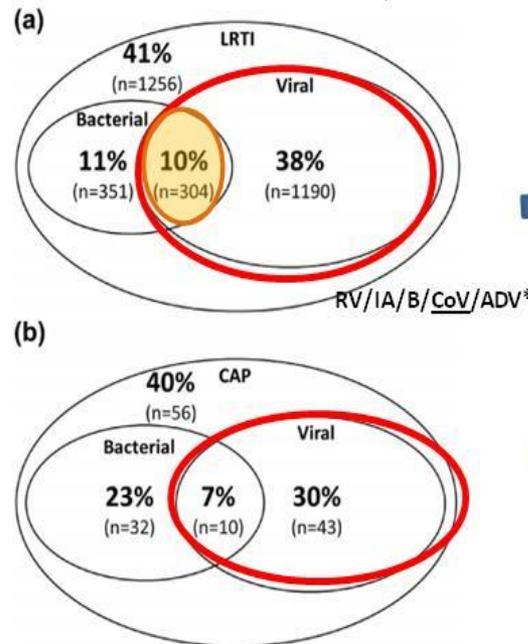


Fig. 1. Venn diagrams of percentages (numbers) of patients with no, a bacterial, a viral or a mixed bacterial and viral aetiology detected in (a) 3104 patients with lower res-

Sólo en 1/5 bacterias → uso racional ATB

Biol Blood Marrow Transplant, 2018 Nov;24(11):2293-2301. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.05.016. Epub 2018 May 16.

Antibiotic Exposure Prior to Respiratory Viral Infection Is Associated with Progression to Lower Respiratory Tract Disease in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients.

Ogimi C¹, Krantz EM², Golob JL³, Waghmare A⁴, Liu C³, Leisenring WM⁵, Woodard CR², Marquis S², Kuypers JM⁶, Jerome KR⁶, Pergam SA³, Fredricks DN³, Sorror ML⁷, Englund JA⁸, Boeckh M⁹.

⊕ Author information

Abuso de antibióticos:

-Resistencias

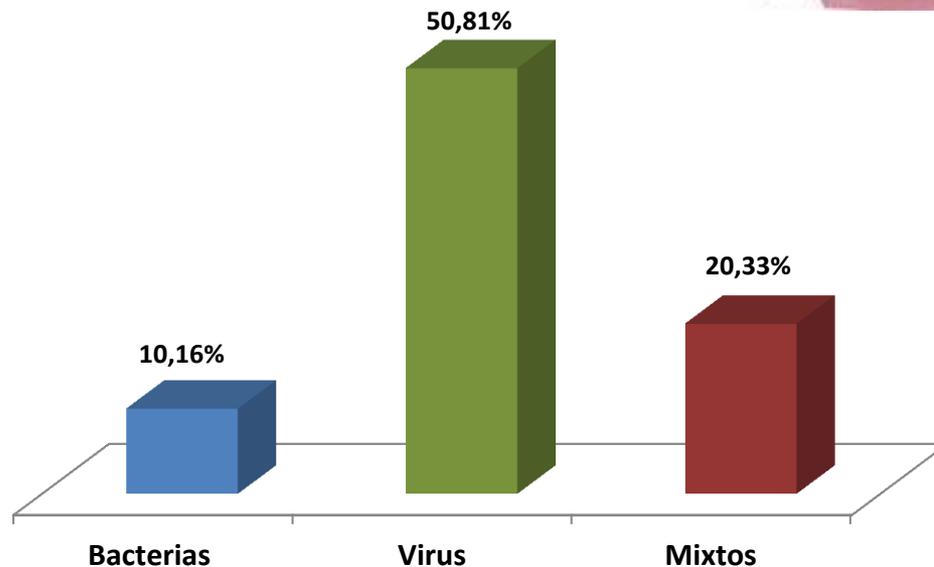
-Gravedad del cuadro clínico



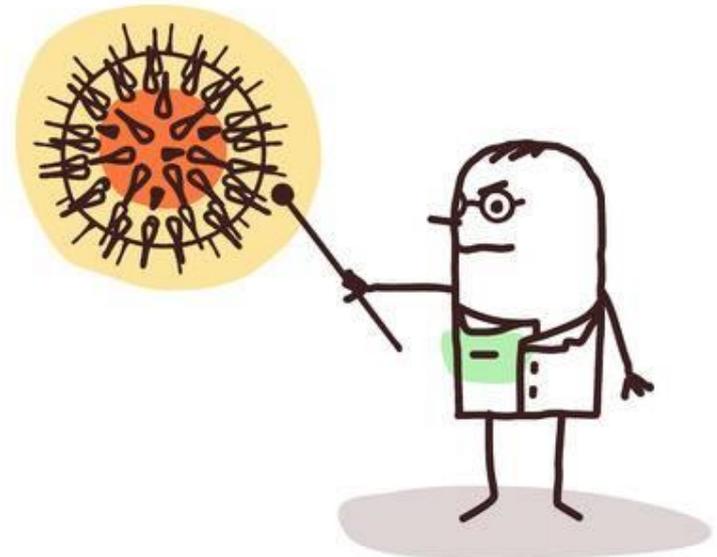
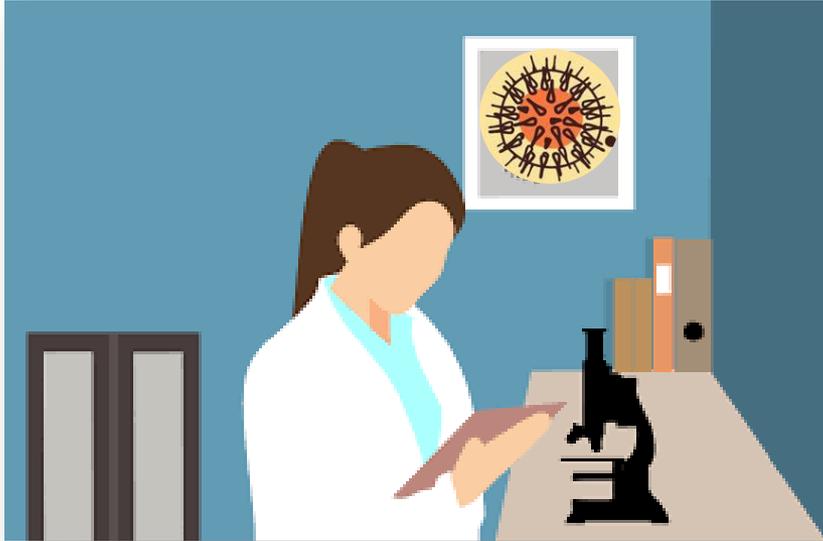
«neumonías bacterianas ~~post virales~~ → post-antibióticas»

Etiología procesos respiratorios pediatria

- **Periodo estudio:** 2018
- **Pacientes:** 1968 (1-15 años)
 - síntomas respiratorios
 - remitidos al laboratorio HUCA
- **Etiología infecciosa:** 81,3%

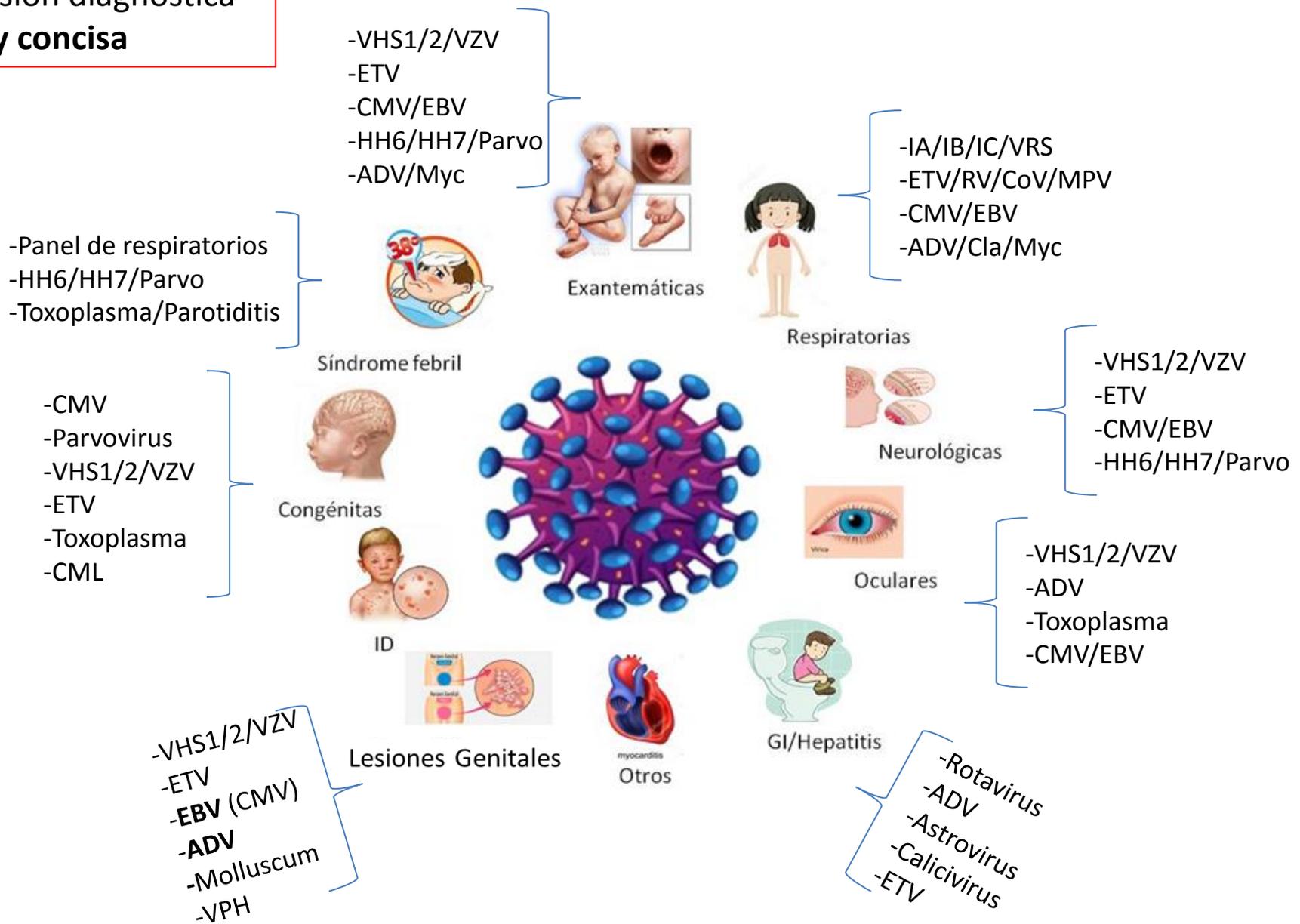


Diagnóstico viral



Diagnóstico sindrómico

Impresión diagnóstica clara y concisa



Muestras para diagnóstico viral

- **Biopsias**

- Digestivas
- Cardiacas
- Cerebro,

- **LCR**

- **Sangre**

- Suero → serología

- **Vesículas**

- **Lágrimas**

- **Orinas**

- **Heces**

Exudados

- Nasofaríngeos
- Faríngeos
- Nasaes
- Conjuntivales
- Endocervicales
- Vaginales,
- Uretrales



Muestras para diagnóstico viral

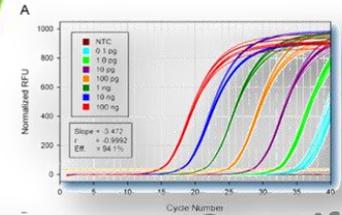
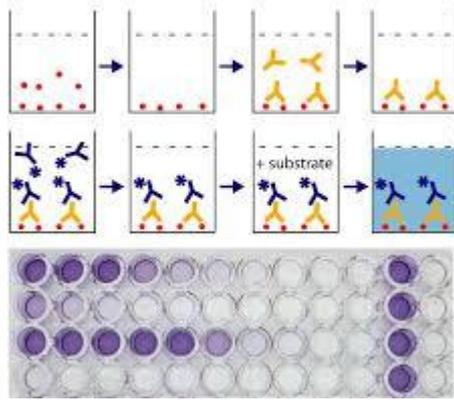
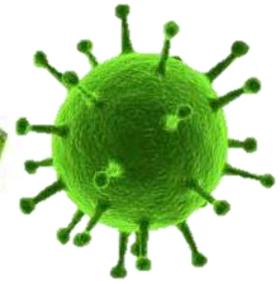
- Independientemente de la clínica:

- Exudado nasofaríngeo (MTV)
- Sangre completa (EDTA)
- Orina

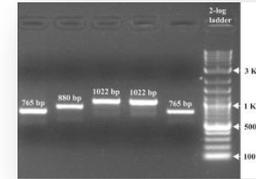


- Recogida (en **3-5** primeros días)
- Mantenimiento (4°C)
- Envío (rápido)

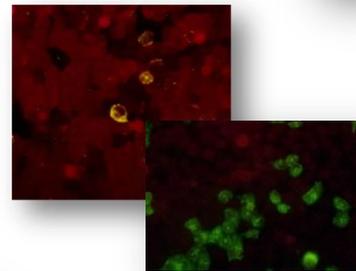
Métodos diagnósticos



Cuantificación



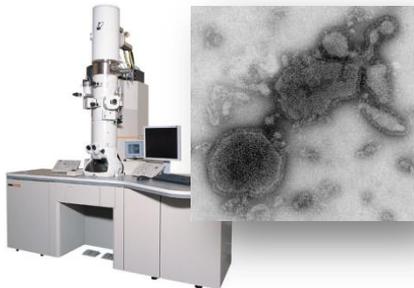
Sensibilidad



Rapidez y calidad muestra



Virus viables



Identificación

Años 30

Años 50

Años 80

Años 90

Años 2000

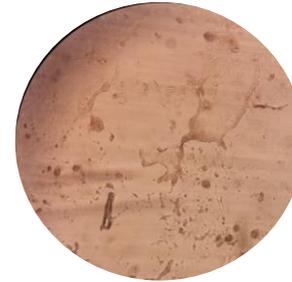
Número de muestras procesadas

Sueros pareados
Documentación proceso

Interpretación de resultados

- **Cultivo celular**

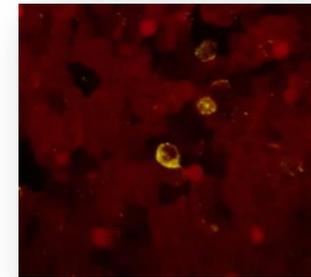
- Virus viables



ECP Parotiditis

- **Detección de antígeno**

- Replicación en células
- Calidad muestra

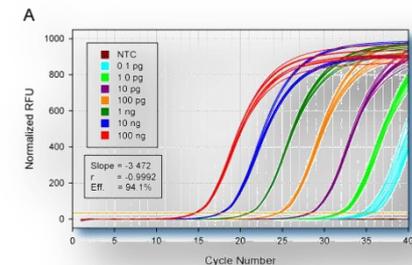


IF VRS

- **PCR**

- Detección genoma

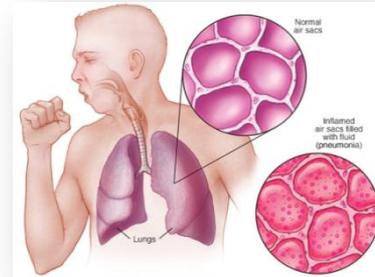
- Marcadores infección viral:
 - Caracterización molecular
 - Carga viral



Caracterización molecular

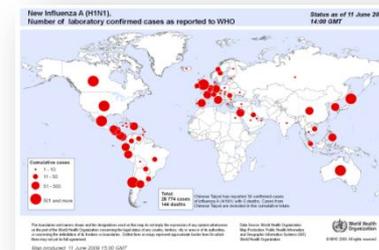
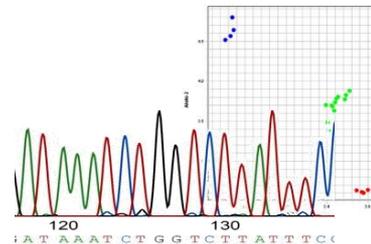
Aporte a nivel individual

- **Gravedad**
 - IA/ADV/ETV/CoV/VRS
- **Aislamiento**
 - *Rhinovirus/Enterovirus → algunas plataformas no distinguen*
- **Estudio de resistencias**
 - Tratamiento → Gripe
 - Profilaxis → VRS



Aporte a nivel poblacional

- **Carácter epidemiológico**
 - Genotipo circulante: Parotiditis, Sarampión, ETV....
 - Efectividad de vacunas
 - Brotes nosocomiales
 - ...



Enterovirus

Abril-Octubre 2016/ Abril-Octubre 2017

-Año 2016

-Pacientes: 4925

-Tasa de positivos: 10,9%

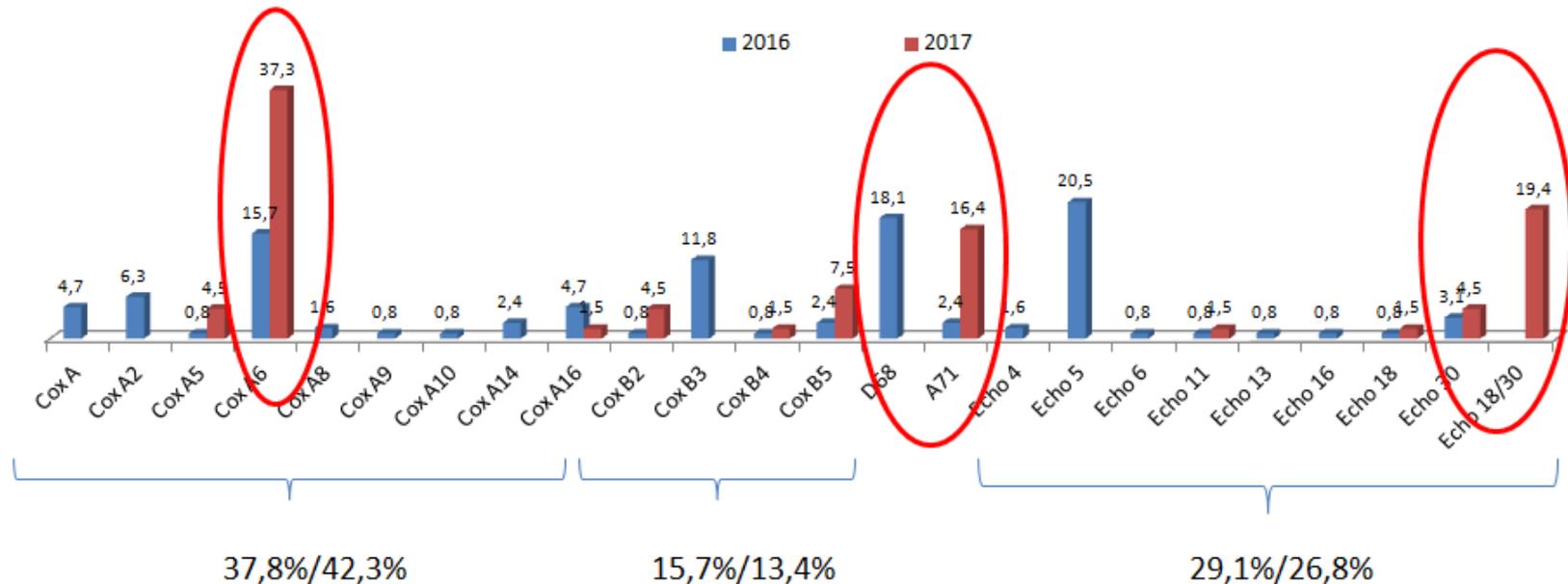
-ETV tipados: 24,3%

-Año 2017

-Pacientes: 5778

-Tasa de positivos: 9,5%

-ETV tipados: 12,3%



D68: 30,4% asma; 17,4% VB, 8,7% meningitis, todo niños excepto 1 (hematológico)

A71: clínica respiratoria; todo niños

Carga viral

- Inherente a la técnica → Ct
- Importancia normalización → β-globina

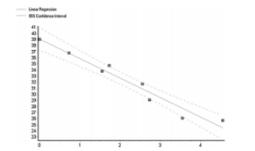
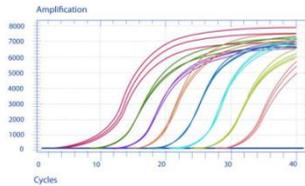


Fig. 2. Regression line obtained with the different cell concentrations tested.



log copias/10³ células

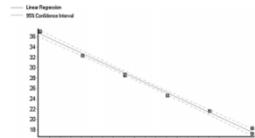
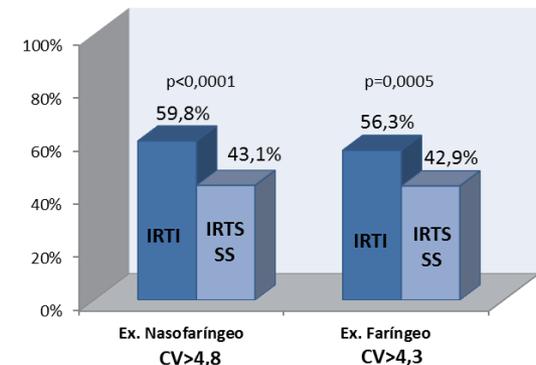
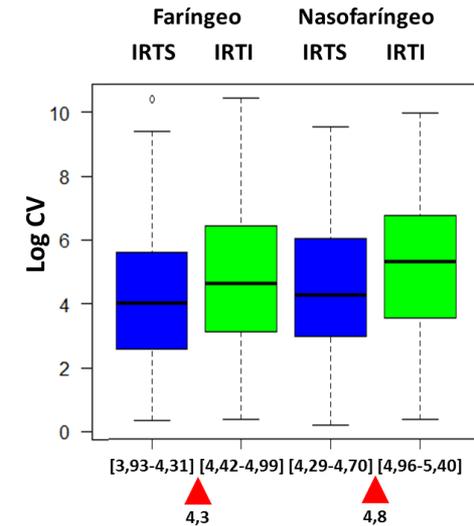


Fig. 1. Regression line obtained with the different HPV 16 plasmid concentrations tested.

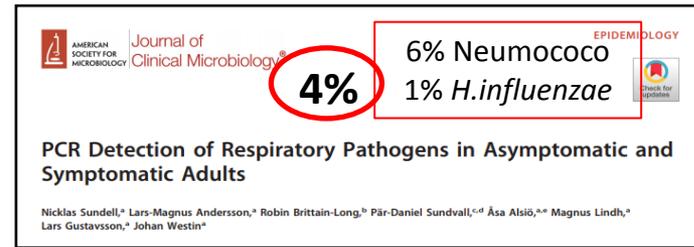
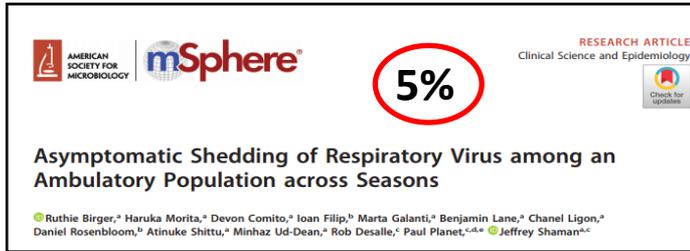
- Paciente
 - Gravedad?
 - Resistencias?
 - Valorar coinfecciones
 - Capacidad transmisión
- Laboratorio
 - Crecimiento en cultivos celulares
 - Rendimiento en estudios posteriores
 - » secuenciación o tipado

Establecimiento de un límite clínico



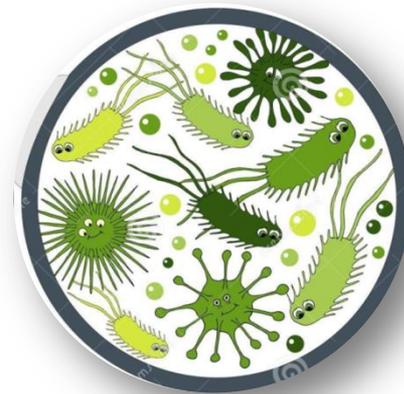
Incertidumbres

¿Portadores asintomáticos?



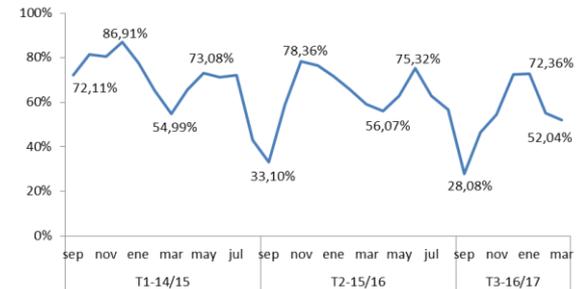
Coinfecciones

- Varios virus
 - Papel carga viral?
 - <500 copias/1000 células
- Virus /otros microorganismos
 - Virus/bacterias
 - Virus /hongos



Razones de realizar diagnóstico viral

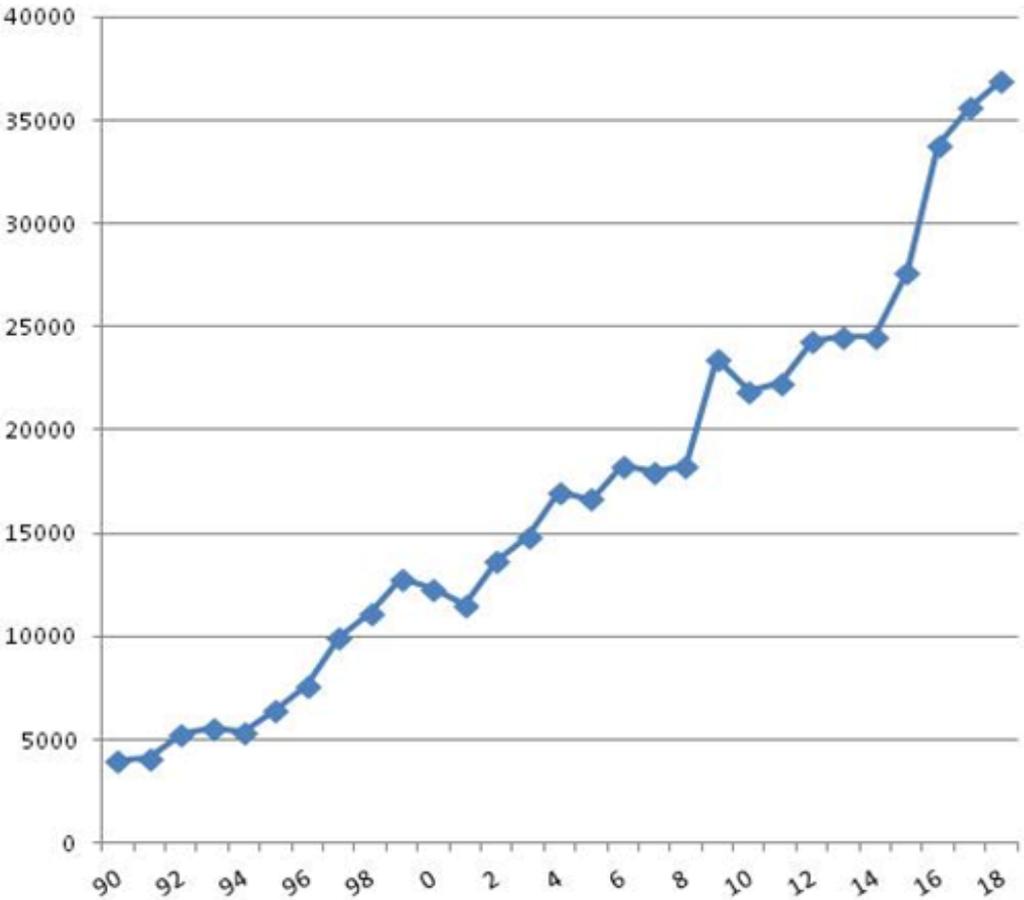
- Epidemiología
- Identificar patología – virus
 - Reforzar que es un virus
 - Disminuir ansiedad de los familiares
 - Uso racional de los antibióticos



Laboratorio al servicio del clínico

- Resultados que puedan resolver situaciones:
 - Alta o corta/observación
 - No pruebas complementarias
 - Gasto
 - Pediátricos
 - Menos tiempo ingreso
 - Aislamiento/no aislamiento
 - Antivirales
 - Profilaxis
 - Tratamiento
 - No uso antibióticos innecesarios
 - Gasto
 - Resistencias
 - Efectos adversos



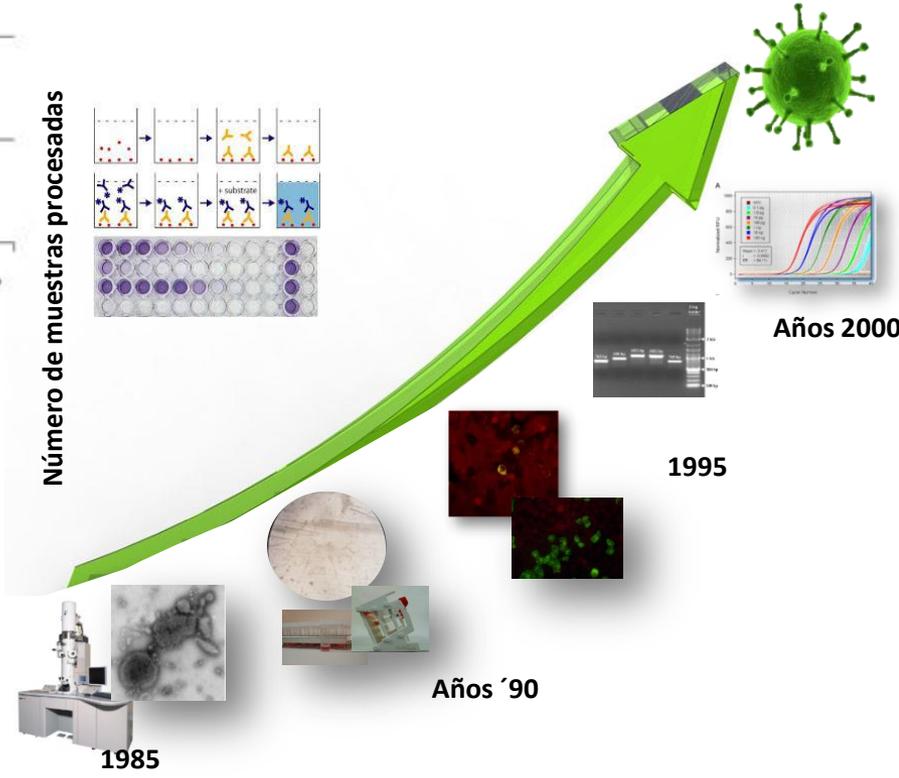
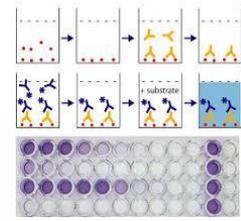


Automatización e información

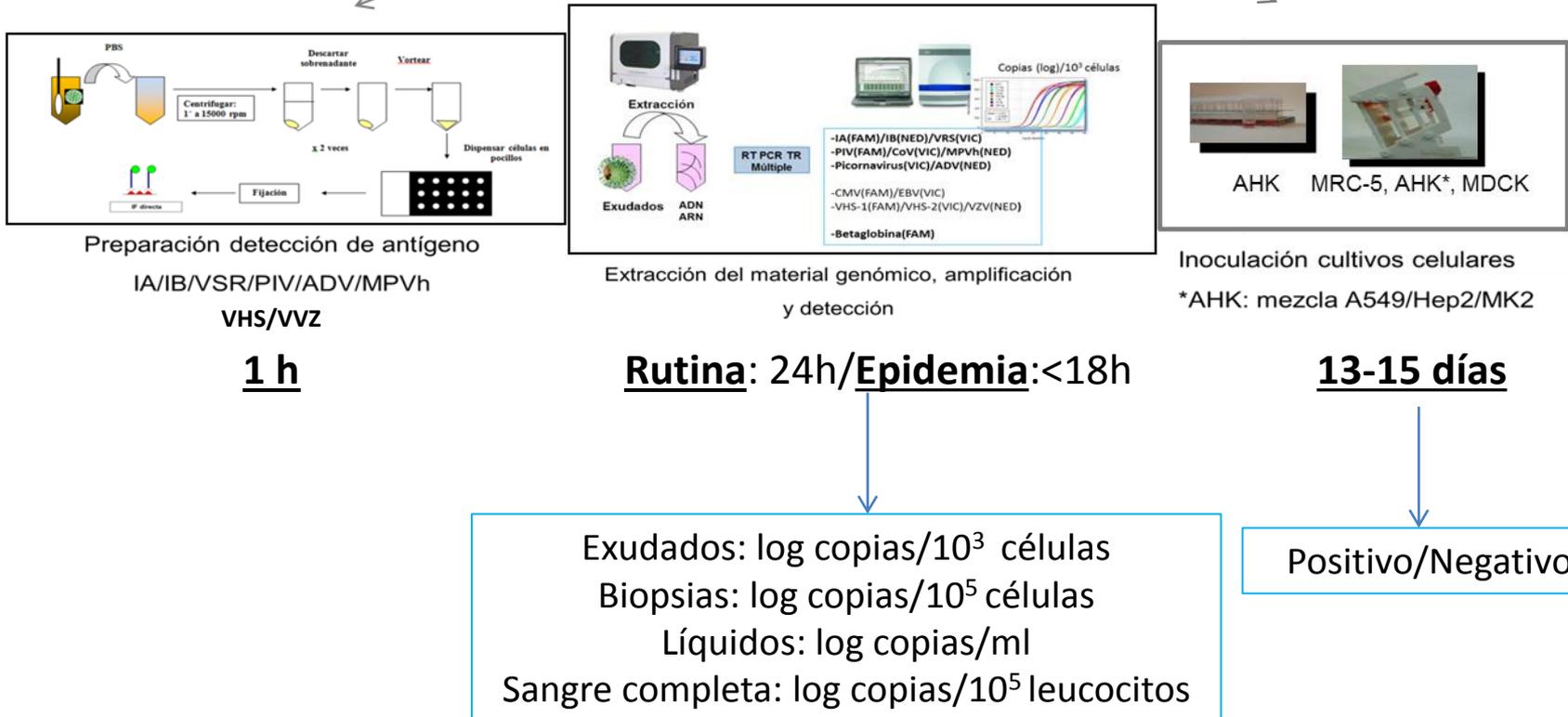
Volumen
Rapidez
Seguridad



Número de muestras procesadas



Resultados del laboratorio



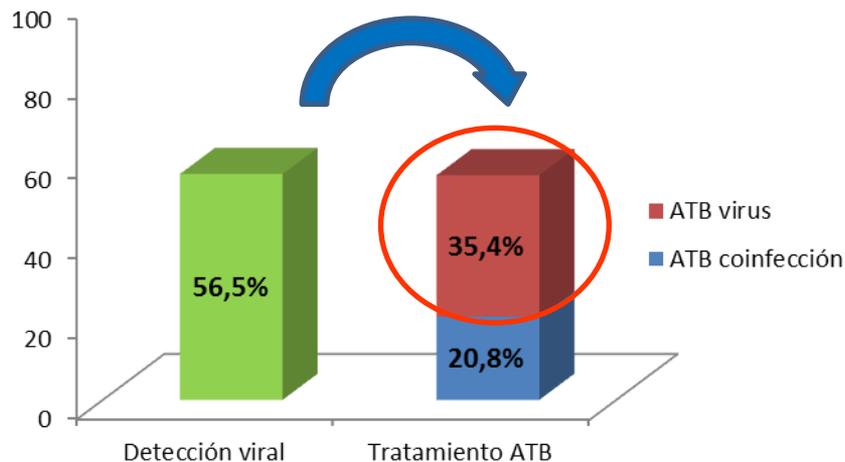
Diagnóstico viral en Urgencias generales / Urgencias pediátricas: implicaciones en el tratamiento antibiótico

Octubre de 2018 - Enero de 2019

- 389 muestras respiratorias
- 389 pacientes (64,3±18,3 años)

Detección viral: 174 (44,7%)

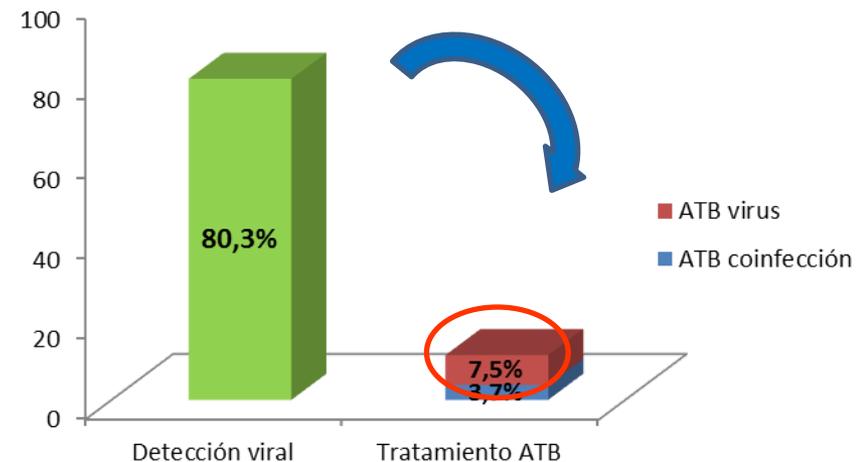
-Historias revisadas: 85



- 192 muestras respiratorias
- 110 niños

Detección viral: 150 (78,1%)

-Historias revisadas: 66



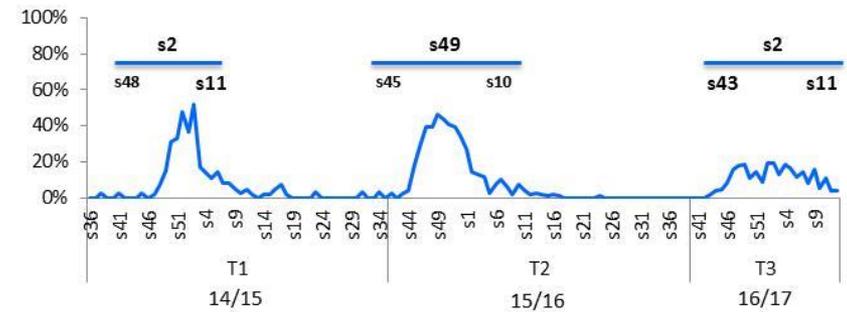
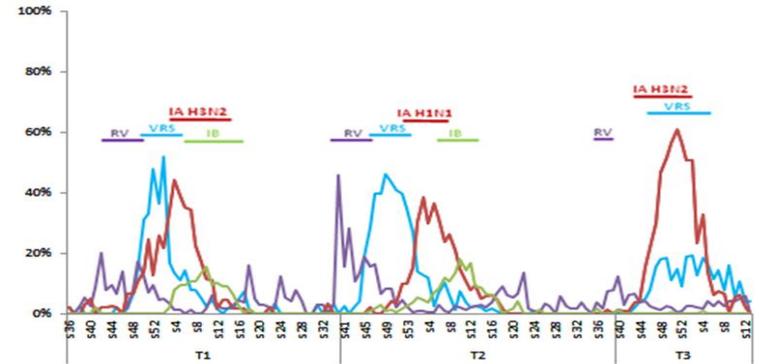
Sistema de vigilancia epidemiológica

- Red Gripe (1996)



- Vigilancia no centinela **VRS** (2006-07)
 - 75% de los laboratorios de la red

- Vigilancia de VVZ y gastrointestinales
- Erradicación Sarampión
- Ampliar a otros virus???
 - Adenovirus
 - CoxA6 (*Ezceca Coxsackium*) → onicomadesis
 - ETVD68, A71...

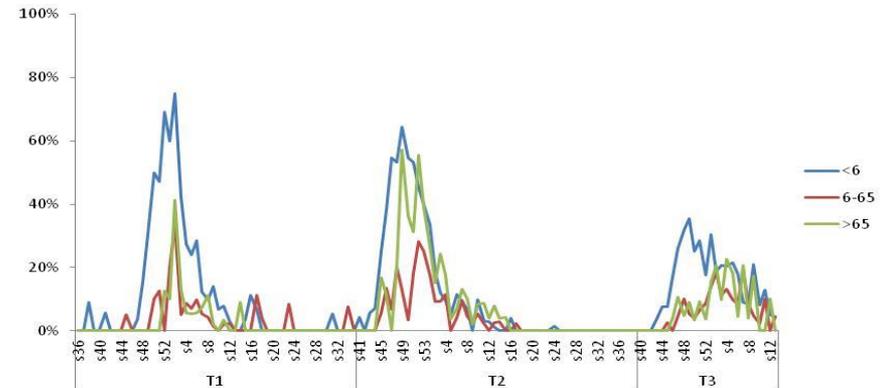
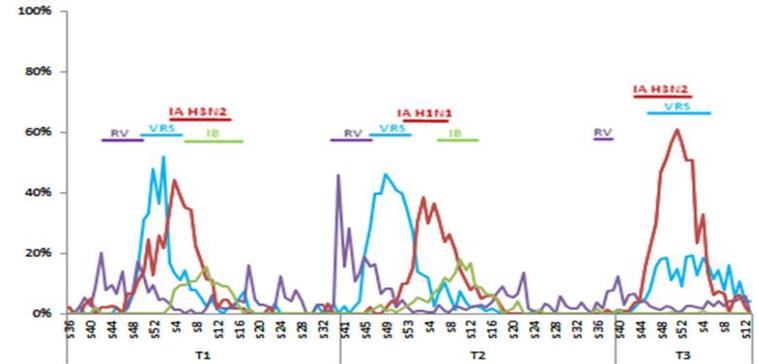


Sistema de vigilancia epidemiológica

- Red Gripe (1996)



- Vigilancia no centinela **VRS** (2006-07)
 - 75% de los laboratorios de la red
- Vigilancia de VVZ y gastrointestinales
- Erradicación Sarampión
- Ampliar a otros virus???
 - Adenovirus
 - CoxA6 (*Ezceca Coxsackium*) → onicomadesis
 - ETVD68, A71...



Sistema de vigilancia epidemiológica

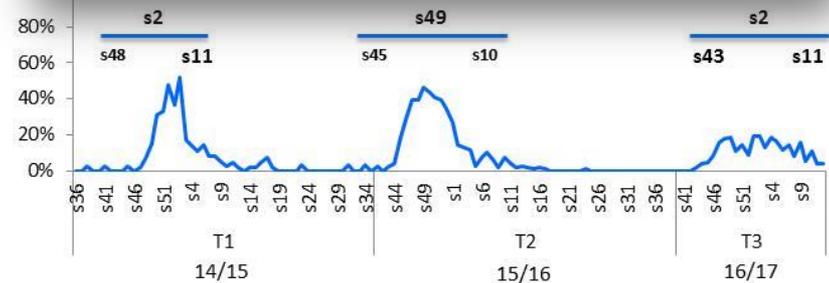
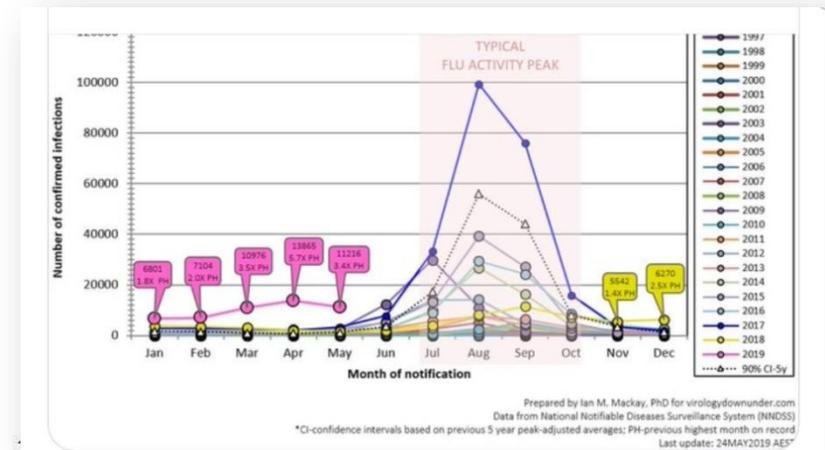
- Red Gripe (1996)



- Vigilancia no centinela **VRS** (2006-07)
 - 75% de los laboratorios de la red

- Vigilancia de VVZ y gastrointestinales
- Erradicación Sarampión
- Ampliar a otros virus???

 - Adenovirus
 - CoxA6 (*Ezccema Coxsackium*) → onicomadesis
 - ETVD68, A71...



Measles outbreaks in Europe 

Last updated: 10 May 2019

Highest numbers Romania, France, Poland and Lithuania

3789 cases from Jan-Mar 2019

Vaccination coverage is below 95% in most countries

Caso clínico 3

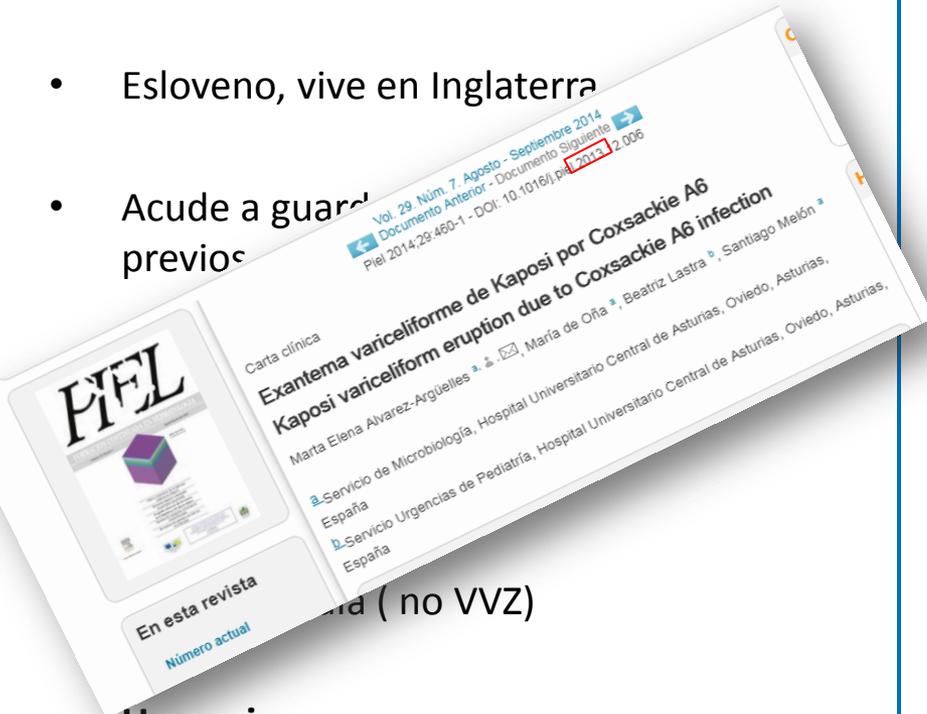
- 18 meses, niño
- Esloveno, vive en Inglaterra
- Acude a guardería/madre VHS labial días previos
- Enfermedades previas:
 - No ha pasado la varicela
 - Dermatitis atópica
- Vacunas al día (no VVZ)
- **Urgencias:**
lesiones cutáneas pruriginosas
 - primero en manos y pies :
 - extendiendo hasta tronco y cara.
 - vesículas-pústulas y costras negruzcas
- Aciclovir oral

Caso clínico 4

- 11 años, niña
- Fiebre y malestar general 24h → UPED Hospital Carmen y Severo Ochoa
- Vuelve UPED a los 4 días → Fiebre, astenia y orina oscura
- Traslado HUCA(helicoptero) → Shock séptico
 - Leve exantema eritematoso
 - Conjuntiva hiperémica
- Tto ceftriaxona
- Inicia dolor abdominal, postración, fiebre e hipotensa, aumento RFA, **PCT: 9.94**, HB: 9.5/ 72.000 plaquetas
- Inflamación intestinal, esplenomegalia, distensión gástrica y esofágica, derrame pleural, multiples infiltrados pulmonares.....
- Intervención Qx Urgente

Caso clínico 3

- 18 meses, varón
- Esloveno, vive en Inglaterra
- Acude a guarderías con antecedentes de infecciones previas



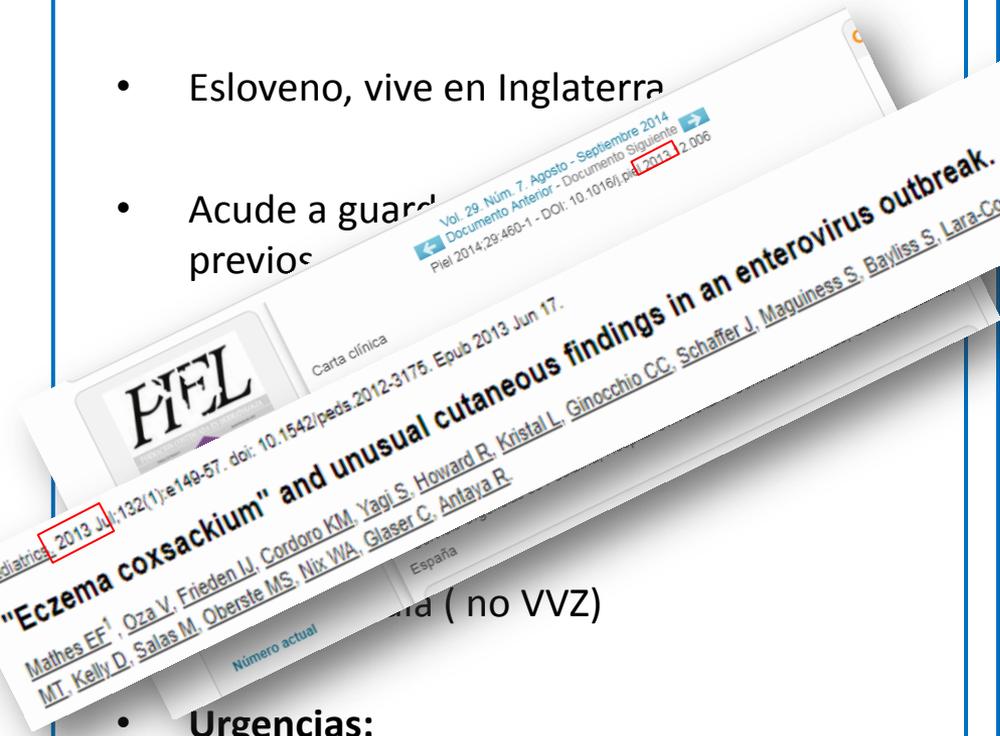
- **Urgencias:**
 - lesiones cutáneas pruriginosas
 - primero en manos y pies :
 - extendiendo hasta tronco y cara.
 - vesículas-pústulas y costras negruzcas
- Aciclovir oral
- **ONICOMADESIS**

Caso clínico 4

- 11 años, niña
- Fiebre y malestar general 24h → UPED Hospital Carmen y Severo Ochoa
- Vuelve UPED a los 4 días → Fiebre, astenia y orina oscura
- Traslado HUCA(helicoptero) → Shock séptico
 - Leve exantema eritematoso
 - Conjuntiva hiperémica
- Tto ceftriaxona
- Inicia dolor abdominal, postración, fiebre e hipotensa, aumento RFA, **PCT: 9.94**, HB: 9.5/ 72.000 plaquetas
- Inflamación intestinal, esplenomegalia, distensión gástrica y esofágica, derrame pleural, multiples infiltrados pulmonares.....
- Intervención Qx Urgente

Caso clínico 3

- 18 meses, varón
- Esloveno, vive en Inglaterra
- Acude a guarderías previas



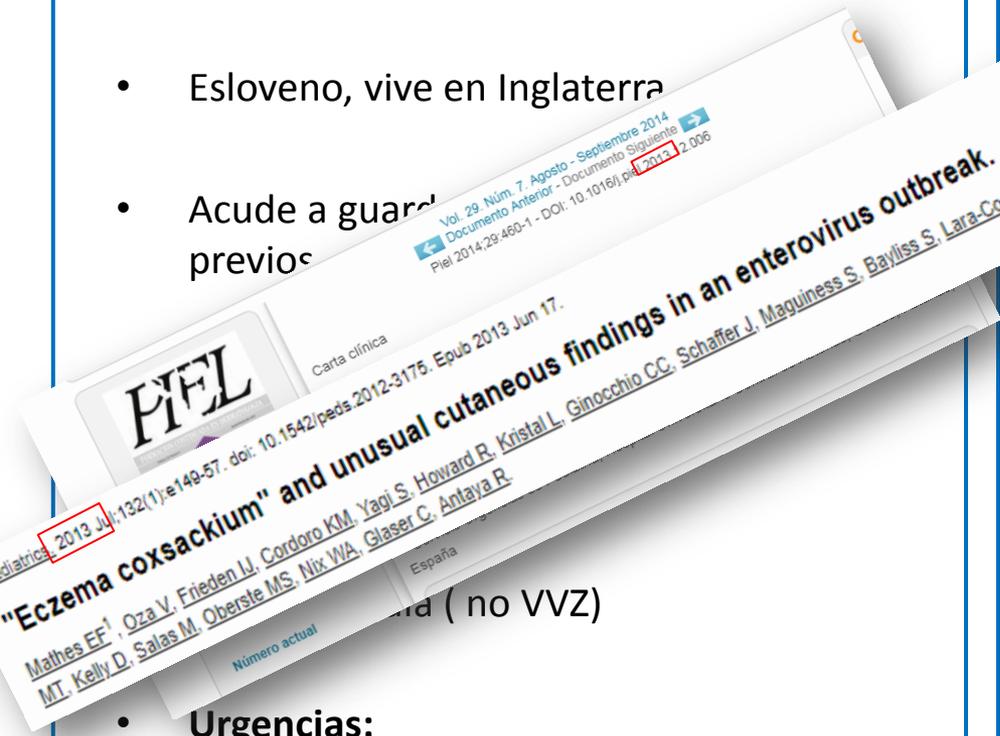
- **Urgencias:**
 - lesiones cutáneas pruriginosas
 - primero en manos y pies :
 - extendiendo hasta tronco y cara.
 - vesículas-pústulas y costras negruzcas
- Aciclovir oral
- **ONICOMADESIS**

Caso clínico 4

- 11 años, niña
- Fiebre y malestar general 24h → UPED Hospital Carmen y Severo Ochoa
- Vuelve UPED a los 4 días → Fiebre, astenia y orina oscura
- Traslado HUCA(helicoptero) → Shock séptico
 - Leve exantema eritematoso
 - Conjuntiva hiperémica
- Tto ceftriaxona
- Inicia dolor abdominal, postración, fiebre e hipotensa, aumento RFA, **PCT: 9.94**, HB: 9.5/ 72.000 plaquetas
- Inflamación intestinal, esplenomegalia, distensión gástrica y esofágica, derrame pleural, multiples infiltrados pulmonares.....
- Intervención Qx Urgente

Caso clínico 3

- 18 meses, varón
- Esloveno, vive en Inglaterra
- Acude a guarderías previas



- **Urgencias:**
 - lesiones cutáneas pruriginosas
 - primero en manos y pies :
 - extendiendo hasta tronco y cara.
 - vesículas-pústulas y costras negruzcas
- Aciclovir oral
- **ONICOMADESIS**

Caso clínico 4

- 11 años, niña
- Fiebre y malestar general 24h → UPED Hospital Carmen y Severo Ochoa
- Vuelve UPED a los 4 días → Fiebre, astenia y orina oscura
- Traslado HUCA (helicoptero) → Shock séptico
 - Leve exantema eritematoso
 - Conjuntiva hiperémica
- Tto ceftriaxona
- Inicia dolor abdominal, postración, fiebre e hipotensa, aumento RFA, **PCT: 9.94**, HB: 9.5/ 72.000 plaquetas
- Inflamación intestinal, esplenomegalia, distensión gástrica y esofágica, derrame pleural, multiples infiltrados pulmonares.....
- Intervención Qx Urgente

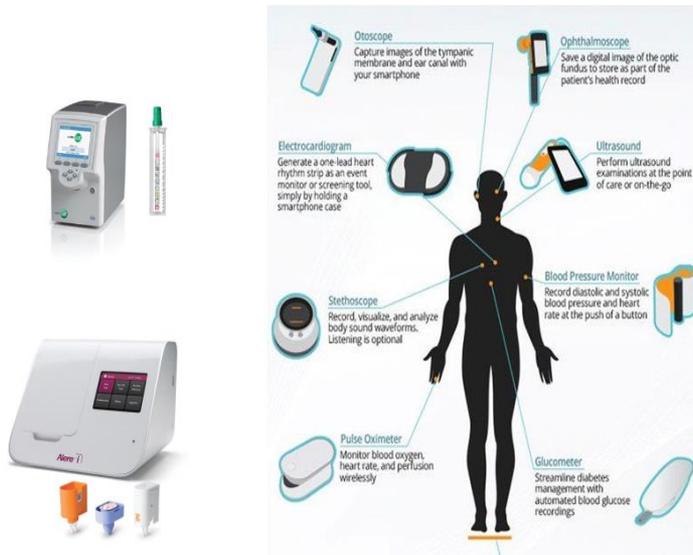
Parvovirus



Gracias!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!



Point of care



- Rápido y Sencillo
- Número limitado de muestras
- Información limitada y caro
- En el laboratorio
- Muestra para completar diagnóstico
- Ojo con la toma de decisiones

Respuesta del laboratorio



75873 (Busca Microbiología)



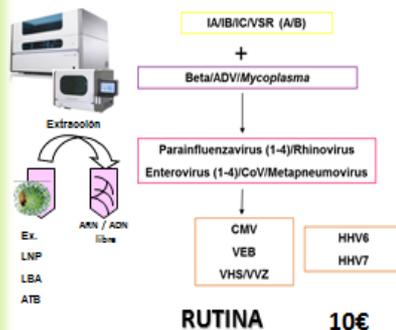
IA/IB 20€

VRS 20€

-Sensibilidad 75%→25%
-30-45 minutos



Contactar Virología:
38720 (38506/36771/38507)



Lunes a viernes:
-9:30→14:00
-2:30→19:00
-18:30→22:00 (según necesidades)

Domingos→ en epidemia
-11:00→14:00/15:00

Automatización e información



Volumen
Rapidez
Seguridad



Respuesta panel completo:

- Normal: 24 h (excepto fines semana)
- Epidemia: <18h (incluido fines de semana)

Coste:

11.500 peticiones x 10€→111.500€

