

## Detección de antígenos en la orina

L. Molinos

Servicio de Neumología I. Hospital Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

El diagnóstico etiológico de la neumonía se ha basado tradicionalmente en el cultivo de muestras respiratorias o de sangre. Entre las primeras, la de esputo es la más utilizada por obtenerse de forma simple. El resultado del cultivo, al que debe preceder la tinción de Gram, se tiene transcurridas 48 h como mínimo, lo que, sumado a los conocidos problemas de sensibilidad y especificidad, hace que el método sea poco rentable. El hemocultivo comparte con el cultivo de esputo el problema del retraso y la baja sensibilidad. El desarrollo en los últimos años de sencillos métodos de antigenuria supone un importante avance al resolver parte de los problemas citados.

En este editorial se realiza una puesta al día de las técnicas que, al demostrar componentes antigénicos en la orina de microorganismos como *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila*, contribuyen al diagnóstico fiable y rápido de neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) por ellos ocasionadas.

### Antigenuria de *Streptococcus pneumoniae*

El interés por el examen urinario obedece a que los antígenos microbianos se concentran en la orina más que en otros fluidos y a que en ella no existen anticuerpos que alteren los resultados. La detección de antígenos urinarios del neumococo (habitualmente polisacáridos de la cápsula) se describió en 1917<sup>1</sup>. Desde entonces se ha intentado su examen con el empleo de distintas técnicas (contraelectroforesis, aglutinación de látex, coaglutinación, enzimo-inmunoanálisis), con resultados desalentadores que llevaron casi a su abandono. Recientemente un método basado en la inmunocromatografía de membrana, Binax NOW, ha sido aprobado por la Food and Drug Administration para el diagnóstico rápido (15 min) de la neumonía por *S. pneumoniae*, que detecta el polisacárido C, común a todos los serotipos y a patógenos como *S. mitis* y *S. oralis*.

No describiremos el método, que, por otra parte, se explica perfectamente en las instrucciones del Binax NOW, pero sí creemos interesante reflexionar sobre algunos aspectos confusos. El resultado es positivo cuando las líneas del control y de la muestra están coloradas; si es positivo débil, es aconsejable considerarlo negativo, pues así aumenta la especificidad<sup>2</sup>. Hay que tener en cuenta que una prueba positiva puede persistir como tal al menos un mes después<sup>3</sup>. No parece necesaria la concentración de la orina dado que, aunque posiblemente mejore algo la sensibilidad, retrasa el resultado (1-3 h) y asimismo incrementa el coste<sup>1</sup>. El tratamiento antimicrobiano no acarrea la negatividad de la prueba, como se ha comprobado 7 días después de su administración<sup>4</sup>.

La sensibilidad en pacientes sin bacteriemia es del 50-80%, y del 75-85% cuando existe bacteriemia, mientras la especificidad es superior al 95%<sup>1-6</sup>. La variación en la sensibilidad se explica fundamentalmente, en la NAC no bacteriémica, por la distinta fiabilidad de los métodos con los que se compara el resultado. Es improbable que la colonización por *S. pneumoniae*, *S. oralis* y *S. mitis* origine falsos positivos. En el primer supuesto, en controles con bronquitis crónica, que tienen más posibilidades de ser portadores que la población general, no hubo resultados positivos<sup>5</sup>. En los otros, aparte de que no causan NAC, es difícil que alcancen una concentración suficiente para que la antigenuria sea positiva. El Binax NOW, sin embargo, no es útil en los niños para el diagnóstico de la neumonía neumocócica, por ser con frecuencia portadores del germen, sobre todo si tienen enfermedad broncopulmonar previa, y por el creciente número de vacunados<sup>7</sup>. En los adultos no se recomienda realizar la prueba en los 5 días posteriores a la vacunación antineumocócica, dada la posibilidad de resultados erróneos.

### Justificación del empleo de la técnica

Es indudable que el conocimiento etiológico facilita la realización de un tratamiento dirigido, lo que, al menos en nuestro país, significará emplear antimicrobianos de menor espectro o evitar las asociaciones. Asimismo, quizá en los casos en que se dude entre hospitalizar o no, ayude a aclarar las ideas. Recientemente, se ha publicado un trabajo de pacientes con neumonía no grave en edad militar, en quienes los resultados del Binax NOW permitieron el tratamiento con amoxicilina sin in-

Correspondencia: Dr. L. Molinos.  
Servicio de Neumología I. Hospital Central de Asturias.  
Dr. Bellmunt, s/n. 33006 Oviedo. España.  
Correo electrónico: luis.molinos@sespa.princast.es

Recibido: 23-6-2005; aceptado para su publicación: 20-9-2005.

greso hospitalario<sup>8</sup>. Hay datos que indican una menor rentabilidad en procesos leves-moderados, pero no por ello hay que prescindir del examen<sup>5</sup>. La NAC neumocócica bacteriémica es una de las formas que se acompañan de mayor morbilidad y mortalidad. Su diagnóstico basado en el cultivo de la sangre no se obtiene hasta al cabo de 48 h como mínimo. La sensibilidad del método en estas situaciones es muy elevada<sup>4</sup>, lo que aporta una mayor garantía en la selección del tratamiento. Hasta el momento no se ha encontrado una explicación para los falsos negativos en las bacteriemias.

### Antigenuria de *Legionella pneumophila*

El diagnóstico habitual de la infección por *Legionella* spp. se fundamenta en métodos poco sensibles, como la inmunofluorescencia directa y el cultivo de secreciones respiratorias, o poco prácticos (inmunofluorescencia indirecta, que proporciona un diagnóstico tardío). De las técnicas de gran laboriosidad que demostraban mediante radioinmunoanálisis la presencia de antígeno en la orina (1987-1988) se ha pasado a otras de enzimoimmunoanálisis<sup>9</sup> (Binax, Biotest, Bartels) y, finalmente (de forma similar a lo ocurrido con el neumococo), a la inmunocromatografía de membrana (Binax NOW para antígeno de *Legionella*). Ambos sistemas tienen una rentabilidad similar, aunque con 2 ventajas claras a favor del último: no es necesario un laboratorio específico y es más rápido (15 frente a 90 min). Con el enzimoimmunoanálisis se han detectado resultados positivos para serogrupos de *L. pneumophila* distintos del 1, sin que se conozcan su sensibilidad y especificidad. No obstante, eso no parece ser una ventaja añadida, dado que en la gran mayoría de los casos (el 90% al menos) participa el serogrupo 1. Por ello, de ahora en adelante nos referiremos al método inmunocromatográfico.

La prueba es positiva si están coloradas las líneas control y muestra. Si a los 15 min el color es de escasa intensidad, se debe comprobar después de otros 45 min<sup>10</sup>; de no cambiar, hay que considerar negativo el resultado (a pesar de que no se indica en las instrucciones del fabricante). En inmunodeprimidos, y cuanto mayor sea la duración de la fiebre, es posible que el resultado siga siendo positivo durante más de 60 días<sup>11</sup>. El tratamiento antiinfeccioso no interfiere con los hallazgos del análisis. Algún trabajo<sup>12</sup> indica que la concentración de la orina incrementa la sensibilidad, mientras que otros autores<sup>10</sup> señalan que va en detrimento de la rapidez y economía. Si se dispone de un laboratorio adecuado durante todo el día, quizá sea preferible concentrar la orina (aspecto no señalado por la casa comercial). De no ser así el análisis se realizará con orina sin tratar; si la prueba es negativa y existe una alta sospecha de NAC por *L. pneumophila*, se repetirá con orina concentrada. La sensibilidad oscila entre el 56% (orina sin concentrar) y el 97% (orina concentrada), con una especificidad del 97%<sup>12</sup>. La controversia persiste porque Helbig et al<sup>10</sup> han descrito un resultado similar al último sin orina concentrada. Una alternativa válida parece ser la ultracentrifugación<sup>13</sup>, que tarda 15 min y posee una rentabilidad similar.

### Indicaciones de la antigenuria de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila*

Hay suficiente experiencia mundial para considerar que la investigación de antígenos en la orina constituye un avance en el diagnóstico precoz de ambas entidades y que posee una notable fiabilidad. De hecho, en guías recientes sobre la NAC<sup>14,15</sup> se mencionan ampliamente.

En nuestra opinión, ante un paciente con NAC que no precisa ingreso hospitalario, es aconsejable realizar al menos la antigenuria neumocócica, lo que permitirá el diagnóstico de un porcentaje importante de neumonías y prescribir un tratamiento dirigido. Ante una epidemia de legionelosis (independientemente del lugar de tratamiento) hay que solicitar el correspondiente antígeno. Cuando el enfermo sea hospitalizado, recomendamos solicitar en primer lugar el antígeno neumocócico. De ser negativo, y en caso de epidemiología favorable o de alta sospecha clínica, se pedirá el antígeno de *L. pneumophila*. Si la NAC es grave, hay que investigar ambos de forma simultánea.

Para concluir, es cierto que faltan estudios que valoren la relación coste-beneficio, aunque intuitivamente pensamos que será favorable.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, Karalus NC, Ian Town G, Mirret S, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol.* 2001;39:3495-8.
2. Domínguez J, Galí N, Blanco S, Pedroso P, Prat C, Matas L, et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest.* 2001;119:243-9.
3. Marcos MA, Jiménez de Anta MT, De la Bellacasa JP, González J, Martínez E, García E, et al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J.* 2003;21:209-14.
4. Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Bance DA, et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infection in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *J Clin Microbiol.* 2003;41:2810-3.
5. Gutiérrez F, Masiá M, Rodríguez JC, Ayelo A, Soldán B, Cebrián L, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis.* 2003;36:286-92.
6. Rosón B, Fernández-Sabé N, Carratalà J, Verdager R, Dorca J, Manresa F, et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2004;38:222-6.
7. Navarro D, García-Maset L, Gimeno C, Escribano A, García de Lomas J, Spanish Pneumococcal Infection Study Network. Performance of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen assay for diagnosis of pneumonia in children with underlying pulmonary diseases in the absence of acute pneumococcal infection. *J Clin Microbiol.* 2004;42:4853-5.
8. Guchev IA, Sinopalnikov A, Klochkov OI, Kozlov RS, Strachounski LS. Management of nonsevere pneumonia in military trainees with the urinary antigen test for *Streptococcus pneumoniae*: an innovative approach to targeted therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1608-16.

9. Guerrero C, Toldos CM, Yagüe G, Ramírez C, Rodríguez T, Segovia M. Comparison of diagnostic sensitivities of three assays (Bartels enzyme immunoassay-EIA, Biotest EIA, and Binax NOW immunochromatographic test) for detection of *Legionella pneumophila* serogroup I antigen in urine. *J Clin Microbiol.* 2004;42:467-8.
10. Helbig JH, Uldum SA, Lück PC, Harrison TG. Detection of *Legionella pneumophila* antigen in urine samples by the Binax NOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax *Legionella* urinary enzyme immunoassay (EIA) and biotest legionella urin antigen EIA. *J Med Microbiol.* 2001;50:509-16.
11. Sopena N, Sabria M, Pedro-Botet ML, Reynaga E, García-Núñez M, Domínguez J, et al. Factors related to persistence of *Legionella* urinary antigen excretion in patients with legionnaires' disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:845-8.
12. Domínguez J, Galí N, Matas L, Pedroso P, Hernández A, Padilla E, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for the detection of *Legionella* antigen in urine samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999;18:896-8.
13. Blanco S, Prat C, Pallarés MA, Matas L, Domínguez J. Centrifugal ultrafiltration method for rapid concentration of *Legionella pneumophila* urinary antigen. *J Clin Microbiol.* 2004;42:4410.
14. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1405-33.
15. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Normativas para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2005;41:272-89.