



**SEIP**

Sociedad Española de Infección Pediátrica

[Febrero 2021]

# Grupo de Trabajo de Infecciones Bacterianas

## Revisor

David Aguilera Alonso

## Referencia del artículo

Babiker A, Li X, Lai YL, Strich JR, Warner S, Sarzynski S, Dekker JP, Danner RL, Kadri SS. **Effectiveness of adjunctive clindamycin in  $\beta$ -lactam antibiotic-treated patients with invasive  $\beta$ -haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 Dec 14:S1473-3099(20)30523-5. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30523-5. Epub ahead of print.

## Resumen estructurado

**Objetivo:** evaluar la eficacia del tratamiento combinado de clindamicina junto a un B-lactámico frente a infecciones invasoras por estreptococos B-hemolíticos.

**Diseño:** estudio retrospectivo, multicéntrico de cohortes.

**Emplazamiento:** pacientes extraídos de una base de datos multicéntrica que incluye 233 hospitales de Estados Unidos.

**Población de estudio:** pacientes hospitalizados entre 2000-2015 con una infección invasora por estreptococos B-hemolíticos no pertenecientes al grupo B que recibieron alguna dosis de B-lactámicos durante los 3 días anteriores o posteriores al aislamiento microbiológico. Los casos se clasificaron en infección invasora confirmada (aislamiento en sitio habitualmente estéril) y probable (sitio no estéril con infección respiratoria de vías bajas, de piel y partes blandas u otras infecciones profundas). Adicionalmente, se dividieron según el grupo de estreptococos en estreptococos del grupo A (SGA) y estreptococos distintos al grupo A o B (NSGA). Fueron excluidos los pacientes con aislamiento polimicrobiano, aislamiento no sensible a clindamicina o que hubieran recibido linezolid.

**Intervención:** se evaluó el efecto de la asociación de clindamicina vía oral o intravenosa administrado junto a un B-lactámico iniciado durante los 3 días anteriores o posteriores a la extracción de la muestra microbiológica.

**Estadística:** se realizó un emparejamiento 1:2 mediante "Propensity score" de los casos que recibieron clindamicina con los que no la recibieron. Se consideró un emparejamiento adecuado a una diferencia media estandarizada menor de 0,1 en cada una de las variables entre ambos grupos.

**Medición del resultado:** la medida principal de efecto fue la odds ratio ajustada de mortalidad intrahospitalaria mediante una regresión logística que incluyó como potenciales factores de confusión residuales: infección invasora confirmada, soporte inotrópico e ingreso en UCI. Adicionalmente, se analizaron distintos subgrupos. La medida secundaria fue la duración de la estancia hospitalaria en los pacientes supervivientes.

**Resultados:** se incluyeron 1956 pacientes únicos que reunían los criterios de inclusión (1079 con infecciones invasoras por SGA y 877 por NSGA). De éstos, 459 (23,4%) recibieron tratamiento combinado con clindamicina.

a) Infecciones por SGA:

277 pacientes que recibieron tratamiento combinado fueron emparejados mediante “Propensity score” a 500 pacientes que no lo recibieron, con buen ajuste en las distintas variables. En la cohorte emparejada la mortalidad hospitalaria bruta fue significativamente menor entre los pacientes que recibieron clindamicina (18 [6,5%]) en comparación con los que no (55 [11,0%],  $p = 0,04$ ). Después de ajustar los factores de confusión residuales, la mortalidad hospitalaria siguió siendo menor en los pacientes que recibieron clindamicina en comparación con los que no (ORa 0,44 [IC 95% CI 0.23–0,81]). En los análisis por subgrupos, la asociación de clindamicina mostró una disminución significativa de la mortalidad en los que recibieron clindamicina durante las primeras 24 horas de extraer el cultivo, los que recibieron más de 1 día de clindamicina, en los que no recibieron soporte inotrópico o que no presentaron fascitis necrotizante. Una disminución no significativa en la mortalidad en el grupo que recibió clindamicina se observó en los que presentaron infección invasora confirmada, ingresaron en UCI o en los que recibieron soporte inotrópico.

El número necesario tratar con clindamicina para prevenir un fallecimiento fue 22 (20 en el modelo ajustado).

La media de ingreso en los supervivientes del grupo que recibió clindamicina fue de 7 días (RIC 5-11) frente a 6 días (RIC 4-8) en los que no ( $p < 0,0001$ ).

b) Infecciones por NSGA:

102 pacientes que recibieron tratamiento combinado fueron emparejados mediante “Propensity score” a 193 pacientes que no lo recibieron, con buen ajuste en las distintas variables. En la cohorte emparejada la mortalidad hospitalaria bruta fue mayor entre los pacientes que recibieron clindamicina (10 [9,8%]) en comparación con los que no (9 [4,6%],  $p = 0,094$ ). Después de ajustar los factores de confusión residuales, se observó un incremento no significativo en la mortalidad de los pacientes que recibieron clindamicina en comparación con los que no (ORa 2,60 [IC 95% CI 0,94-7,52]).

La media de ingreso en los supervivientes del grupo que recibió clindamicina fue similar en ambos grupos: 8 días (RIC 5-12) en los que recibieron clindamicina frente a 7 días (RIC 5-10) en los que no ( $p = 0,61$ ).

**Conclusiones:** el tratamiento con clindamicina en combinación con un B-lactámico mejoró la supervivencia en pacientes con infecciones invasoras por SGA en comparación con aquellos que no recibieron tratamiento combinado con clindamicina. Sin embargo, este beneficio no se observó en pacientes con infecciones invasoras por NSGA.

**Conflictos de intereses:** no conflictos de interés.

**Fuente de financiación:** Estudio financiado por el programa de Investigación Intramural del Instituto Nacional de Salud de EE. UU. (NIH) y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas.

## Comentario Crítico

**Justificación:** la mortalidad asociada a las infecciones invasoras por estreptococos B hemolíticos sigue siendo muy elevada, especialmente en las producidas por SGA. Además, la incidencia de infecciones invasoras por SGA ha aumentado en varias regiones. Aunque el uso en combinación de antibióticos con actividad antitoxina (p.ej., clindamicina) es frecuente en infecciones graves por SGA, su beneficio no ha sido evaluado en un ensayo clínico, y los datos observacionales hasta la fecha presentan resultados discordantes.

**Validez o rigor científico:** aunque se trata de un estudio observacional, el emparejamiento de los casos mediante “Propensity Score”, junto a un ajuste estadístico posterior que incluyó en el modelo diferentes variables potencialmente confusoras, limita la posibilidad de sesgos. La población incluida pertenece a un país con un desarrollo sanitario similar al español, por lo que la validez externa a nuestro medio es adecuada. Sin embargo, no se analiza individualmente la población pediátrica, por lo que resulta difícil establecer conclusiones concretas en este grupo etario.

**Interés o importancia clínica:** la disminución en la mortalidad en el grupo de infecciones invasoras por SGA que recibieron tratamiento combinado con clindamicina resulta clínicamente importante (disminuye de 11% a 6,5%), con un número necesario tratar para obtener un beneficio en mortalidad de 20-22. Además, este beneficio se mantiene en todos los subgrupos analizados, con independencia de la gravedad o ausencia de fascitis necrotizante.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** Hasta que se disponga de datos procedentes de ensayos clínicos, parece razonable iniciar clindamicina en combinación con un B-lactámico de forma precoz en pacientes en los que se sospeche una infección invasora por SGA. Sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio obligan a ser prudentes con el uso de clindamicina en infecciones invasoras por NSGA, al mostrar una tendencia a mayor mortalidad en el grupo que recibió este antibiótico.