



Noviembre 2023

## Grupo de Trabajo de infecciones bacterianas

### Revisor

David López Martín

### Referencia del artículo

Frenck, R, Laudat F, Liang J, Giordano-Schmidt D, Jansen K, Gruber W, et Al. A Longitudinal Study of Group A Streptococcal Colonization and Pharyngitis in US Children. *Pediatr Infect Dis J* 2023;42:1045-1050

### Resumen estructurado

**Objetivo:** estudio de la prevalencia de colonización faríngea por *Streptococcus pyogenes* o estreptococo del grupo A (SGA) en niños sanos, así como estimar la incidencia de la faringitis estreptocócica a partir de diferentes definiciones o criterios diagnósticos (microbiológico, clínico, serológico).

**Diseño:** estudio longitudinal de 2 años de duración en niños sanos en 9 centros de EEUU. Excluyeron niños con historia previa enfermedad estreptocócica invasiva, fiebre reumática, glomerulonefritis, faringitis o impétigo estreptocócicos confirmados el mes previo al reclutamiento, diátesis hemorrágica, inmunodeficiencia sospechada o confirmada, administración de inmunoglobulinas el año previo. Se cultivaron exudados faríngeos cada 3 meses, con determinación inicial de ASLO, DNasaB y peptidasa antiestreptolisina C5a (anti-SCP) en sangre. Si los participantes presentaban odinofagia, se realizaba test antigénico rápido (TDRA) y cultivo, con titulación de anticuerpos séricos y se excluían de las visitas programadas durante al menos 6 semanas, resultando así los siguientes grupos:

- Niños asintomáticos: toma de exudado faríngeo en varias ocasiones hasta mes 24º.
- Niños con odinofagia: realización de 3 visitas.
  - Basal. Cultivo y test rápido, además de analítica de sangre.
  - Visita 2, en aquellos con SGA positivo, 7-10 días después de terminar antibiótico, con determinación en sangre y exudado faríngeo.
  - Visita 3. Mismo procedimiento que visita 2 a las 4-6 semanas.

Las diferentes definiciones empleadas para el diagnóstico de faringitis estreptocócica incluían todas la presencia de odinofagia con TRDA/cultivo positivo al inicio de los síntomas y la negativización de los mismos a los 7-10 días tras finalizar el tratamiento antibiótico; La primera

definición de ellas solo incluía estos criterios “primarios”, la segunda los acompañaba de una respuesta serológica, la tercera de fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), la cuarta de cambios inflamatorios faríngeos y la quinta del cumplimiento de los criterios de Centor.

**Estadística:** descriptiva, con empleo de variables continuas para la incidencia y prevalencia e intervalos de confianza del 95% para faringitis y estado de portador.

**Resultados:** se reclutaron 422 niños de entre 3 y 12 años (140 entre 3-5 años, 141 de entre 6-9 años y 141 de 10-12 años respectivamente) completando el estudio el 85.7%. La prevalencia global de colonización por SGA fue del 48% (63% entre 3-5 años, 52% entre 6-9 y 30% entre 10-12 años), siendo más frecuente en el invierno que en verano. Los títulos iniciales de ASLO, DNasaB y anti-SCP fueron más altos en los mayores de 5 años. La incidencia de faringitis estreptocócica fue de 15.9 por 100 personas/año confirmada por TDRA y confirmada por serología de 4.6 por 100 personas/año (más elevada en este último caso en los sujetos mayores).

**Conclusiones y comentarios de los autores:** la colonización faríngea y la faringitis por SGA fueron frecuentes en niños entre 3 y 12 años. La positividad (colonización) de un mismo individuo a lo largo del estudio fue de entre el 21 y el 20%, consistente con estudios de prevalencia previos. También fue coincidente con la literatura previa la incidencia global de faringitis estreptocócica (Danchin et Al, Australia, 2007), advirtiendo de que se halló mayor incidencia en el grupo de menor edad que indican podría corresponder a particularidades en la crianza y asistencia a escuelas infantiles. La definición de caso impactó en la cuantificación de la incidencia de faringitis estreptocócica, con cotas más altas de detección empleando definiciones basadas en el empleo de TRDA/cultivo; se plantea si en estos casos el hallazgo de SGA es causal o casual ofreciendo dos estrategias para aclararlo: el apoyo en marcadores serológicos y datos clínicos de infección bacteriana dado que aplicando estas definiciones diagnósticas fueron encontrando incidencias más bajas. El apoyo diagnóstico en la serología presenta limitaciones tanto por su cinética como por los puntos de corte, así como la tendencia natural al aumento de los mismos por la propia exposición de los niños al SGA a lo largo de su vida (sobre todo mayores de 5 años); la ausencia de un estándar de referencia con el que comparar un diagnóstico basado en datos clínicos sugerentes de infección bacteriana o escalas clínicas, hace inviable calcular una sensibilidad y especificidad para cada uno de estos criterios. Los datos del estudio sugieren que los niños en estas edades están muy expuestos al SGA y que la definición de caso es importante, coincidiendo con Miller et al (2022) en la necesidad de una mejor valoración clínica. La respuesta a estas cuestiones, señalan, podrían orientar hacia el desarrollo y estrategia vacunal contra este patógeno.

**Limitaciones:** una de las limitaciones del estudio es que solo incluye EEUU, con un predominio de niños blancos. Además, no se incluyó la determinación de otros patógenos faríngeos diferentes al SGA para esclarecer si la faringitis estaba o no asociada a estos otros microorganismos y la planificación temporal de la toma de muestras no permitió una valoración detallada la cinética del estado de portador de SGA.

**Conflictos de intereses y fuentes de financiación:** el estudio fue financiado por Pfizer. No se declara financiación para los costes asociados al desarrollo y la promoción del artículo original citado y revisado, que fue redactado por el primer autor con la contribución de los colaboradores.

## Comentario del revisor:

**Justificación:** estudio pertinente por razones epidemiológicas, conceptuales y preventivas. La infección por SGA es frecuente y puede acarrear diversas complicaciones por lo que es un motivo

de consulta muy habitual, de preocupación de los cuidadores y pediatras y también de prescripción antibiótica. La primera aproximación al problema es definir su dimensión por lo que parece justificado valorar la incidencia del estado de portador, así como discriminar entre las infecciones en las que es realmente el agente causal. Este tipo de estudios que dimensionan la presencia del SGA son la piedra angular de cara al planteamiento de posibles vacunas.

**Validez o rigor científico:** apoyado en el marco de la iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), el estudio sigue la mayoría de directrices para la comunicación de estudios en su ámbito (definición de diferentes apartados, diseño, contexto, participantes, variables, fuentes y medidas, resultados pormenorizados con análisis de subgrupos y discusión con resultados clave, limitaciones y generalización de resultados). Además, se especifica con claridad tanto las visitas en niños sanos (programadas) como en enfermos así como las definiciones diagnósticas y particularidades de las determinaciones microbiológicas y serológicas, de gran relevancia en este caso. Se echa de menos el cálculo del tamaño muestral y las medidas adoptadas para afrontar sesgos potenciales. Los conflictos de intereses aparecen reflejados así como la financiación privada.

**Interés o importancia clínica:** se responde a la pregunta que plantean sobre la incidencia, aunque tratándose de un estudio descriptivo, que buscaría valorar finalmente una relación causa-efecto, los autores acaban planteando sus dudas sobre si realmente con estas definiciones diagnósticas que usan logran diferenciar aquellos casos de faringitis estreptocócica de los que son faringitis con la detección casual el SGA manteniendo esta segunda pregunta abierta. La mejora en el diagnóstico, considerando su frecuencia, podría tener un impacto significativo en el uso racional de antimicrobianos.

Existen, como los autores mencionan, pocos estudios que reflejen el estado de portador por SGA y la incidencia de faringitis incluyendo la perspectiva microbiológica y serológica, y señalan, ninguno en menores de 5 años.

Además, asistimos recientemente (finales de 2022) a una preocupante oleada de infecciones invasivas y no invasivas por SGA, y el planteamiento de estudios que se aproximen a conocer la incidencia de portadores e infecciones en nuestro medio parece esperanzador para un eventual desarrollo de estrategias vacunales para dar respuesta al problema.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** la infección por SGA es ubicua, y aunque hay que señalar que el estudio tiene una clara limitación geográfica (EEUU) y un predominio étnico en sus participantes, estos datos nos ofrecen una aproximación al problema. Parece razonable pensar que en nuestro medio la incidencia de portadores también sería alta, e interesante conocer cómo esta ha podido ir cambiando con las diferentes restricciones y costumbres adoptadas dentro y fuera del contexto de la pandemia de COVID-19.

El hecho de traer la reflexión sobre el problema diagnóstico, apoyado en la elevada prevalencia de portadores, ya parece útil como punto de partida para promover otros estudios en diferentes áreas geográficas y depurar el diagnóstico. Ya se señaló la importancia de mejorar el diagnóstico clínico de la faringoamigdalitis estreptocócica en documentos de consenso recientes en nuestro medio promovidos desde SEIP (Piñeiro et al, 2020), que apoyaban el empleo de escalas clínicas que orientarían los casos en los que realizar pruebas microbiológicas y ofreciendo recomendaciones de tratar apoyadas en estos datos. Sin embargo, como conocemos por nuestra práctica clínica y apoyados en los resultados de este y otros trabajos, las escalas clínicas disponibles parecen ser mejorables (otros signos clínicos de peso diagnóstico a nuestro parecer como por ejemplo la uvulitis, petequias en paladar y sintomatología abdominal quedan fuera de estas escalas), por lo que el problema diagnóstico de la faringoamigdalitis por SGA sigue presente y precisa de un esfuerzo para poder orientar mejor la solicitud de pruebas complementarias.

Como los propios autores señalan, no parece operativo en nuestro medio ni proporcionado, apoyar el diagnóstico de rutina de la faringitis estreptocócica en los estudios serológicos; aunque remarcan una mayor limitación de estos en los mayores de 5 años, parece lógico extender estas premisas también a los más pequeños. Sin embargo, las limitaciones que discuten sobre la cinética de estos biomarcadores y la ausencia de puntos de corte o titulaciones lo suficientemente sensibles y específicas, se nos presenta también como problema en nuestra actividad asistencial.

En algunos centros se dispone de pruebas moleculares para la detección de SGA combinada con la detección de otros patógenos faríngeos, que podría añadir una nueva perspectiva al mapa de portadores y también al diagnóstico, más allá del beneficio que podría aportar el empleo de las cada vez más extendidas herramientas de diagnóstico rápido basadas en otros métodos.

Como resumen, se trata de un estudio interesante sobre la presencia de portadores (muy elevada incidencia, sobre todo en niños pequeños) que a todos nos interesaría conocer y con un planteamiento sobre los resultados de la incidencia de faringitis estreptocócica que invita a la reflexión, por la disminución de la incidencia de FAA cuando se utilizan marcadores que pueden aumentar la especificidad, como serología o criterios clínicos. De forma interesante y lógica por los conocimientos que tenemos, los niños más mayores presentan un aumento de la incidencia cuando se utilizan también criterios clínicos adicionales o serológicos. También es cierto, que no se ha encontrado tanta diferencia como podría pensarse entre niños pequeños y adolescentes.

Como limitación clara, destacamos no haberse realizado determinaciones de virus. Sería importante, en caso de hacerlo en nuestro medio, serotipar. También aparece como planteamiento interesante para futuros estudios conocer si hay diferencias entre la negativización de cultivos entre los diferentes grupos etarios de niños tratados.