



Febrero 2025

Grupo de Trabajo de infecciones de manejo ambulatorio

Revisor

Cristina Calvo Rey

Referencia del artículo

Gualtieri R, Verolet C, Mardegan C, Papis S, Loevy N, Asner S, Rohr M, Llor J, Heininger U, Lacroix L, Pittet LF, Posfay-Barbe KM. Amoxicillin vs. placebo to reduce symptoms in children with group A streptococcal pharyngitis: a randomized, multicenter, double-blind, non-inferiority trial. *Eur J Pediatr.* 2024 Nov;183(11):4773-4782. doi: 10.1007/s00431-024-05705-1. Epub 2024 Aug 31. PMID: 39215861; PMCID: PMC11473506.

Resumen estructurado

Objetivo: La eficacia de la terapia con antibióticos para la faringitis por estreptococo del grupo A (GAS) es objeto de debate. El papel de los antibióticos en la prevención de complicaciones parece limitado, y el principal beneficio potencial es la reducción de la duración de los síntomas. Nuestro estudio tuvo como objetivo evaluar si un placebo no es inferior a la amoxicilina para reducir la duración de la fiebre.

Diseño: ensayo clínico prospectivo, doble ciego, aleatorizado y de no inferioridad en niños con faringitis por GAS que acudieron a los departamentos de urgencias de dos hospitales universitarios pediátricos y un hospital regional en Suiza, desde enero de 2017 hasta mayo de 2021.

Los criterios de inclusión fueron niños sanos de entre 3 y 15 años con fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, síntomas clínicos sugestivos de faringitis, una puntuación de McIsaac ≥ 3 , y una prueba de detección rápida de antígenos positiva para GAS. Los criterios de exclusión fueron hipersensibilidad/alergia a betalactámicos; otra enfermedad concomitante que necesitara

tratamiento con antibióticos; deficiencia inmunológica; enfermedad oncológica; enfermedad cardíaca, hepática o renal crónica; terapia antimicrobiana iniciada dentro de las 72 h antes de la inscripción en el estudio; antecedentes previos o antecedentes familiares de fiebre reumática aguda; infección cutánea sugestiva de GAS impétigo; sospecha de glomerulonefritis aguda postestreptocócica; faringitis complicada (p. ej., absceso faríngeo); o una erupción sugestiva de escarlatina.

Estadística: se estimó que 99 pacientes por grupo de tratamiento garantizarían que el estudio tuviera un poder del 90% para determinar la no inferioridad del placebo en la duración de la fiebre (con un margen de no inferioridad de 12 h), con base en el supuesto de que la desviación estándar de la duración de la fiebre es de 1,2 días.

Resultados:

Se randomizaron aleatoriamente 88 niños de entre 3 y 15 años de edad que presentaban síntomas agudos de faringitis y una prueba de detección rápida de antígenos positiva para GAS para que recibieran tratamiento de 6 días con placebo (n = 46) o amoxicilina (n = 42). El resultado primario fue la diferencia en la duración de la fiebre, con un umbral de no inferioridad establecido en 12 h. Los resultados secundarios incluyeron la intensidad del dolor y las complicaciones de la faringitis estreptocócica.

La diferencia media en la duración de la fiebre entre los grupos de amoxicilina y placebo fue de 2,0 h (IC del 95 %, -8,3 a 12,3) en el análisis por protocolo y de 2,8 h (IC del 95 %, -6,5 a 12,2) en el análisis por intención de tratar. Se observó un fracaso del tratamiento en seis participantes del grupo placebo y dos del grupo amoxicilina (riesgo relativo, 2,15; IC del 95 %, 0,44–10,57). Todos los pacientes fueron identificados de forma temprana y se recuperaron bien. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la intensidad del dolor entre los grupos durante los 7 días posteriores a la aleatorización, y la mayor diferencia de 0,5 (IC del 95 %, -0,62–1,80) se observó el día 3. En este día, la astenia fue significativamente inferior en el grupo tratado respecto al no tratado. En un seguimiento a largo plazo, durante 12 meses no se observaron complicaciones supurativas de importancia en ninguno de los dos grupos.

Conclusiones: Los autores concluyen que según sus datos el impacto de la intervención antibiótica tanto en la duración de la fiebre como en la intensidad del dolor puede ser marginal. En general, nuestros hallazgos respaldan una actitud más restrictiva hacia la prescripción de antibióticos. El seguimiento eficaz del paciente y el tratamiento sintomático pueden ser suficientes para controlar la faringitis por GAS en niños en países de ingresos altos. Aunque

esto podría implicar un aumento en las consultas médicas, los modestos beneficios de la amoxicilina podrían ser contrarrestados por las preocupaciones relacionadas con el uso excesivo de antibióticos y la eficacia demostrada de los tratamientos basados en los síntomas.

Sin embargo, este enfoque, especialmente a la luz de la epidemiología cambiante de las infecciones por GAS después de la pandemia, justifica una vigilancia epidemiológica cuidadosa.

Conflictos de intereses y fuentes de financiación: No declaran conflicto de interés. Financiación pública.

Comentario del revisor

Justificación.

Los autores evalúan el uso juicioso de antibióticos en faringoamigdalitis por GAS, con una etiología confirmada, con el objetivo de, al menos, racionalizar el tratamiento y no abusar de antibioterapia innecesaria.

Validez o rigor científico

De los 249 niños evaluados, 79 (32%) no eran elegibles y 82 (33%) se negaron a participar. Una renuencia significativa por parte de los padres a aceptar el diseño aleatorio y doble ciego, además de la pandemia de COVID-19 en curso, afectó negativamente al reclutamiento, y el ensayo finalizó prematuramente en mayo de 2021, sin alcanzar el tamaño de muestra objetivo.

Por lo tanto, los resultados deben ser tomados con precaución, ya que el ensayo clínico se quedó muy lejos del tamaño muestral necesario, pudiendo no detectar variaciones significativas y sobre todo, no teniendo potencia para detectar complicaciones supurativas. Aunque los autores, afirman haber detectado bien los fallos en el tratamiento y la necesidad de tratar o retratar, no hay que olvidar que este contexto, con la vigilancia que comporta un ensayo clínico, no es la vida real.

Cabe destacar que este estudio se llevó a cabo en un momento de incidencia baja de infecciones estreptocócicas que incluyó la pandemia, antes de la epidemia de infecciones invasivas por GAS que ocurrió en 2022-2023. Los autores argumentan que las complicaciones de las infecciones por GAS son escasas y que se pueden tratar adecuadamente cuando se detectan.

Opinion de revisor

La infección por GAS, ni siquiera la infección invasiva no es de declaración obligatoria, por lo que es muy difícil obtener datos fiables de incidencias y/o complicaciones. En España disponemos que la Red PedGAS que ha incluido niños menores de 16 años desde Julio de 2019 en un total de 51 hospitales en toda España. La red tiene una importante producción científica y ha recogido excepcionalmente bien, la epidemia de iGAS sufrida en nuestro país y en otros en 2022-2023. En el momento actual y pendiente de publicación la red dispone de 558 casos de infección invasiva, en los que se ha estudiado la evolución pre- y post pandemia, así como los factores de riesgo de severidad e ingreso en UCIP. Aunque hay muchos factores que pueden ser considerados, como el tipo de GAS, con el genotipo emm1 entre los más graves, la edad de los pacientes o la coinfección viral por influenza o VRS, la red ha analizado la evolución de los niños con y sin antibiótico previo a su ingreso con una iGAS. Los resultados en un análisis multivariante son muy significativos a favor del uso previo de antibióticos. Un 13.3% de los niños admitidos con iGAS en los hospitales españoles habían recibido antibioterapia previa, pero solo fue de un 8,6% en los que ingresaron en UCIP frente a un 17% de los que no lo hicieron ($p=0.004$).

Por lo tanto y a la luz de estos resultados y de los problemas metodológicos de este ensayo clínico, la autora considera que se debe ser muy prudente y que una infección confirmada por GAS que cumple 3 o más criterios de McIsaac debería recibir tratamiento. Evidentemente, esto no puede suponer que se traten infecciones no confirmadas o que se abuse del tratamiento antibiótico, pero hasta que tengamos mas datos que confirmen o no estos resultados, la ausencia de tratamiento, en especial en épocas de alta incidencia de iGAS podría ser un factor de riesgo.

Esperamos con interés, leer la serie completa de la red PedGAs, en la que tantos pediatras han colaborado, con la convicción de que añadirá importante información sobre estas infecciones y sus factores de riesgo.

Bibliografía (artículos de PedGAS)

- Cobo-Vázquez E, Aguilera-Alonso D, Rello-Saltor V, Gamell A, Mellado-Sola I, Oltra-Benavent M, Martín-Pedraz L, Manzanares-Casteleiro Á, Carrasco-Colom J, Cervantes E, Sanz-Santaeufemia F, Colino-Gil E, Jiménez-Montero B, Soto B, Calvo C, Saavedra-Lozano J; PedGAS-net Working Group. CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTION BY GROUP A STREPTOCOCCUS IN CHILDREN IN

SPAIN (2019-2023). *Pediatr Infect Dis J*. 2024 Jun 25. doi: 10.1097/INF.0000000000004443. Epub ahead of print. PMID: 38916929.

- Ramírez de Arellano E, Saavedra-Lozano J, Villalón P, Jové-Blanco A, Grandioso D, Sotelo J, Gamell A, González-López JJ, Cervantes E, González MJ, Rello-Saltor V, Esteva C, Sanz-Santaefemia F, Yagüe G, Manzanares Á, Brañas P, Ruiz de Gopegui E, Carrasco-Colom J, García F, Cercenado E, Mellado I, Del Castillo E, Pérez-Vazquez M, Oteo-Iglesias J, Calvo C; Spanish PedGAS-Net/CIBERINFEC GAS Study Group. Clinical, microbiological, and molecular characterization of pediatric invasive infections by *Streptococcus pyogenes* in Spain in a context of global outbreak. *mSphere*. 2024 Mar 26;9(3):e0072923. doi: 10.1128/msphere.00729-23. Epub 2024 Mar 5. PMID: 38440985; PMCID: PMC10964401.
- Calvo C, Saavedra Lozano J. Current epidemiological situation of *Streptococcus pyogenes* infections. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2024 Mar;100(3):161-163. doi: 10.1016/j.anpede.2024.02.006. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38388249.
- Mellado-Sola I, Cobo-Vázquez E, Calvo-Fernandez A, Cervantes E, Coca A, Calderón-Llopis B, Saavedra-Lozano J, Calvo C; PedGAS-net group. Mediastinitis secondary to invasive infection by group A *Streptococcus* in Spain. *Eur J Pediatr*. 2024 Jan;183(1):503-507. doi: 10.1007/s00431-023-05288-3. Epub 2023 Oct 27. PMID: 37889290.
- Cobo-Vázquez E, Aguilera-Alonso D, Carrasco-Colom J, Calvo C, Saavedra-Lozano J; PedGAS-net Working Group. Increasing incidence and severity of invasive Group A streptococcal disease in Spanish children in 2019-2022. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Feb 27;27:100597. doi: 10.1016/j.lanpe.2023.100597. PMID: 36895202; PMCID: PMC9989682.
- Cobo-Vázquez E, Aguilera-Alonso D, Carbayo T, Figueroa-Ospina LM, Sanz-Santaefemia F, Baquero-Artigao F, Vázquez-Ordoñez C, Carrasco-Colom J, Blázquez-Gamero D, Jiménez-Montero B, Grasa-Lozano C, Cilleruelo MJ, Álvarez A, Comín-Cabrera C, Penin M, Cercenado E, Del Valle R, Roa MÁ, Diego IG, Calvo C, Saavedra-Lozano J. Epidemiology and clinical features of *Streptococcus pyogenes* bloodstream infections in children in Madrid, Spain. *Eur J Pediatr*. 2023 Jul;182(7):3057-3062. doi: 10.1007/s00431-023-04967-5. Epub 2023 May 4. PMID: 37140702.