



Test rápido de detección de antígeno estreptocócico en faringoamigdalitis: impacto sobre el uso de antibióticos

César García Vera^a, Mercedes Cemeli Cano^b, Esther M.^a Peralta Rufas^c,
Elvira Romeo Lázaro^c, M.^a Belén Pina Gadea^d

Publicado en Internet:
23-noviembre-2017

César García Vera:
cgarciavera@gmail.com

^aPediatra. CS José Ramón Muñoz Fernández. Servicio Aragonés de Salud. Zaragoza. España • ^bPediatra. CS Valdespartera. Servicio Aragonés de Salud. Zaragoza. España • ^cMIR-Pediatría. Hospital Universitario Infantil Miguel Servet. Zaragoza. España • ^dFarmacéutica de Atención Primaria. Sector Zaragoza II. Servicio Aragonés de Salud. Zaragoza. España.

Resumen

Objetivo: investigar el impacto de la utilización del test rápido de detección de antígeno estreptocócico sobre la prescripción de antibióticos en niños.

Pacientes y métodos: estudio observacional, de cohortes retrospectivo, a partir de los registros clínicos informatizados de 10 cupos de Pediatría de centros de salud de la provincia de Zaragoza (España) en los años 2012 y 2013. Se hace una valoración del tratamiento antibiótico y de las complicaciones en el mes siguiente al episodio de faringoamigdalitis comparando los episodios en los que se realizó test rápido de detección de antígeno estreptocócico con los que no se realizó.

Resultados: de 17 445 episodios registrados, se seleccionaron 851 que cumplían los criterios de inclusión (tres o cuatro criterios de Centor). En los episodios en los que se realizaron test rápidos de detección de antígeno, la reducción en la prescripción antibiótica fue del 42% (reducción absoluta de riesgo: 42%; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 37 a 48; $p < 0,001$). Comparando el abordaje entre los pediatras que disponían y utilizaban el test (4), con los que no (6), la reducción absoluta de riesgo fue del 29% (IC 95: 24 a 34; $p < 0,001$). Se presentaron complicaciones infecciosas en el 12% de los tratados y en el 8% de los no tratados (riesgo relativo: 1,49; IC 95: 0,88 a 2,52; $p = 0,178$). Se prescribió significativamente más penicilina V que amoxicilina cuando se realizó test diagnóstico (riesgo relativo: 1,30; IC 95: 1,10 a 1,55; $p = 0,004$).

Conclusiones: en la práctica clínica, el uso de una prueba rápida de detección de antígeno en pacientes pediátricos preseleccionados por criterios clínicos de faringoamigdalitis estreptocócica contribuye de forma determinante al uso racional de antibióticos.

Palabras clave:

- Antibióticos
- Evaluación de medicamentos
- Faringitis
- Test de diagnóstico rápido
- Niño

Rapid streptococcal antigen detection test in pharyngitis: impact in antibiotic use

Abstract

Objective: to investigate the impact of rapid streptococcal antigen detection test use on antibiotic prescription in children.

Patients and methods: observational, retrospective cohort study, based on the computer data from 10 pediatric health centre cohorts in Zaragoza (Spain) from 2012 and 2013. The prescription of antibiotics and complications in the ensuing month are compared according to whether a rapid antigen diagnostic test was carried out or not.

Cómo citar este artículo: García Vera C, Cemeli Cano M, Peralta Rufas EM, Romeo Lázaro E, Pina Gadea MB. Test rápido de detección de antígeno estreptocócico en faringoamigdalitis: impacto sobre el uso de antibióticos. Rev Pediatr Aten Primaria. 2017;19:345-54.

- Key words:**
- Antibiotic
 - Child
 - Drug evaluation
 - Pharyngitis
 - Rapid antigen test

Results: 851 cases met the inclusion criteria (3-4 Centor criteria) from a pre-selection of 17,455. In those cases where the rapid antigen test was performed a reduction in prescriptions of 42% (absolute risk reduction 42%; 95% confidence interval [95 CI]: 37 to 48; $p < 0.001$) was observed. On comparing the approach among pediatricians who had the test available (4) and those who did not (6) a decrease of 29% (absolute risk reduction 29%; 95 CI: 24 to 34; $p < 0.001$) was noted. Ensuing infectious complications did not vary (12% in treated, 8% in untreated; relative risk 1.49; CI 95: 0.88 to 2.52; $p = 0.178$). The prescription of penicillin V was significantly more likely than that of amoxicillin when a diagnostic test was used (relative risk 1.30; 95 CI: 1.10 to 1.55; $p = 0.004$).

Conclusions: in clinical practice the use of the rapid antigen test in pediatric patients pre-selected through clinical criteria was a determining factor in the reduction of the inappropriate use of antibiotics.

INTRODUCCIÓN

Para el abordaje de la faringoamigdalitis (FA) pediátrica en Atención Primaria, la mayoría de las guías de práctica clínica más recientes¹⁻⁸ recomiendan que únicamente se traten con antimicrobianos las confirmadas como estreptocócicas (FAS). Salvo alguna excepción, que recomienda que en función de la gravedad del cuadro clínico se trate o no sin diagnóstico etiológico^{9,10}, el resto proponen el uso de test rápidos de detección de antígeno estreptocócico (TRDA) o, en su defecto, la utilización del cultivo tradicional. Esta propuesta diagnóstica normalmente va condicionada a la elección de pacientes con unos mínimos criterios clínicos que sugieran que la FA es estreptocócica. Es decir, el objetivo es iniciar tratamiento antibiótico solamente cuando se confirma la sospecha clínica de que estamos ante una FAS mediante TRDA o cultivo.

Ningún signo o síntoma aislado de FAS tiene el suficiente cociente de probabilidad positivo como para variar la probabilidad posprueba a un nivel satisfactorio¹¹⁻¹³. Por esta razón, los criterios clínicos servirían para elegir a los pacientes a los que aplicar las pruebas diagnósticas, de manera que no cualquier paciente con algunos signos y síntomas de FA es candidato a la prueba diagnóstica. Se proponen un conjunto de datos mínimos, que en bastantes ocasiones se agrupan en escalas de predicción clínica, de las que las más utilizadas y validadas¹⁴ para la edad pediátrica son las de Centor¹⁵ y la modificada, a partir de esta, por McIsaac¹⁶.

Muy pocos estudios, sin embargo, se han hecho sobre el rendimiento de los TRDA en pacientes preseleccionados, en la realidad de las consultas. Ayanruoh, en 2009, publica un estudio realizado a pacientes que acuden a un Servicio de Urgencias de un hospital de Nueva York y demuestra que la implantación del procedimiento diagnóstico supone una reducción de un 50% aproximadamente en la prescripción de antibióticos en los procesos de FA¹⁷. Otro amplísimo estudio poblacional estadounidense con datos del National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) de 1995 a 2003 mostró una reducción significativa en el porcentaje de prescripción de antibiótico asociada al uso de test diagnóstico. Entre los casos codificados como amigdalitis, faringitis u odinofagia estreptocócica se prescribió antibiótico en el 57% de los que se realizó test frente a un 73% en los que no se realizó¹⁸. En Atención Primaria, salvo estudios de pruebas diagnósticas valorando los diferentes TRDA, hay pocas investigaciones que valoren su impacto real una vez implantados. De la Flor estima una reducción del 54,5% en la prescripción de antibióticos en procesos de FAS pediátrica con su utilización en población pediátrica de Barcelona¹⁹.

El objetivo de este estudio es, a partir de registros clínicos, comprobar la utilidad real del TRDA en Atención Primaria pediátrica, valorando su impacto sobre el consumo de antibióticos y las complicaciones próximas al episodio según se haya tratado o no.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se ha realizado a partir de la población infantil de la provincia de Zaragoza (España). Se trata de un estudio observacional, analítico, de cohortes, retrospectivo, con los datos recogidos en una muestra aleatoria de los registros clínicos informatizados de diez cupos de Pediatría de Atención Primaria. Aleatoriamente (un funcionario que desconocía el estudio, mediante lista de números aleatorios) se escogieron las poblaciones pediátricas asignadas a cinco cupos pediátricos que los años 2012 y 2013 disponían de TRDA como herramienta diagnóstica en la consulta y otros cinco asignadas a pediatras que no disponían del test. Dos poblaciones eran rurales y ocho urbanas. La historia clínica en el servicio público de salud de Aragón (a la que pertenece la ciudad de Zaragoza, España) está informatizada, de manera que se puede acceder a los episodios clínicos de cada paciente, sea cual sea el estamento sanitario público que le atendió (Atención Primaria, hospitales, servicios de urgencias...). Esto permite recabar información de los diferentes episodios e incluso posibilita valorar la evolución, lo que ha permitido obtener datos sobre las posibles complicaciones de los procesos investigados.

Se recogió información en los diez cupos de los episodios de FA que cumplieran 3-4 criterios de Centor durante los años 2012 y 2013. La escala de Centor¹⁵ puntúa de 0 a 4 según la presencia de los siguientes criterios: fiebre > 38 °C, exudado amigdalal, adenopatías subangulomandibulares protuyentes y ausencia de tos. El programa de historia clínica informatizada disponible (OMI-AP[®]) codifica los diagnósticos asociados al episodio en función de la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP2)²⁰. Se revisaron todos los diagnósticos atendidos por el pediatra titular de cada grupo de pacientes asignados (faringitis/faringoamigdalitis, amigdalitis, infección respiratoria tracto superior; códigos CIAP2 R72, R76 y R74, respectivamente). Se incluyeron para el análisis posterior los episodios de estos diagnósticos que cumplieran tres o cuatro criterios de Centor, que hubieran sido abordados

por el pediatra titular de ese cupo y que no pertenecieran a pacientes con alguna patología de base o tratamiento inmunosupresor que condicionase un manejo diferente de la FA. Quedaron excluidos los episodios en los que se justificó la no realización de test diagnóstico (imposibilidad de toma de muestra, tratamiento antibiótico reciente y cardiopatía). Asimismo, se recogieron los diagnósticos registrados en el mes siguiente, que pudieran ser considerados como complicación infecciosa por la ausencia de tratamiento, y los potencialmente secundarios al tratamiento.

Variables principales fueron la prescripción o no de antibioterapia y la presencia o no de complicaciones en el mes siguiente del inicio del episodio valorado. Variables secundarias fueron: sexo, edad, población rural o urbana, test diagnóstico, presencia o ausencia de cada uno de los criterios de Centor, puntuación de Centor, y antibiótico prescrito.

El TRDA disponible fue el mismo para todos los centros. Se trata de un test de técnica inmunocromatográfica en cassette (Alere TestPack Strep A[®], con sensibilidad del 97,6% [IC 95: 93,1 a 99,5] y especificidad del 98,4% [IC 95: 95,9 a 99,6], según datos facilitados por el fabricante), realizado a partir del hisopado adecuado de amígdalas y faringe. Cuando se precisó cultivo, se enviaron las muestras desde los centros de Atención Primaria en condiciones y medio de transporte adecuadas para práctica de cultivo tradicional en dos centros hospitalarios (laboratorios de Microbiología del Hospital Universitario Miguel Servet y del Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España).

Para el análisis de las variables, de las cualitativas se calcularon las frecuencias en porcentajes, con sus IC 95. Para las cuantitativas se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión en función de que cumplieran los criterios de normalidad. Se realizó el test de Kruskal-Wallis para comprobar si había diferencias entre las medianas de la edad de los diferentes cupos, al comprobar que la variable edad no seguía una distribución normal. Para la variable utilización de antibiótico entre los episodios en los que se realiza test diagnóstico y los que no, se calcularon el riesgo relativo (RR) y la

reducción absoluta de riesgo (RAR) con sus IC 95. También se calculó el RR de complicaciones infecciosas inmediatas (en el primer mes tras el diagnóstico del episodio), potencialmente relacionadas con el tratamiento antibiótico o su ausencia, en tratados y no tratados.

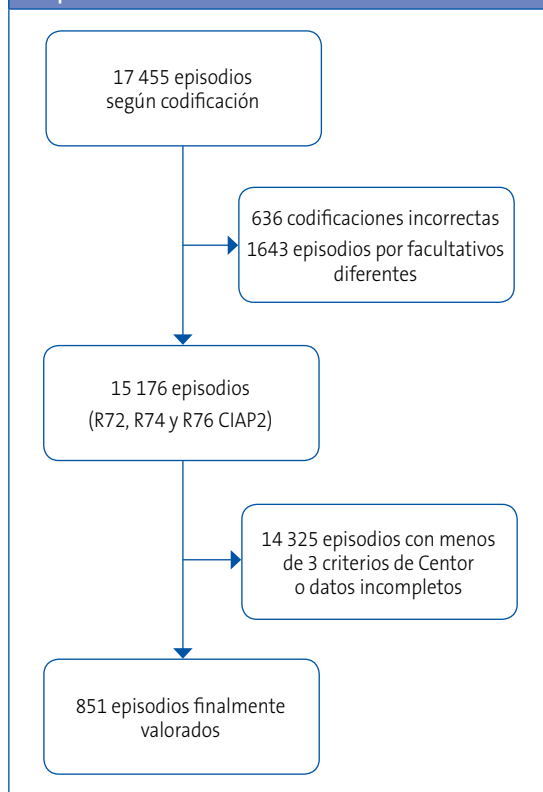
El estudio formó parte del proyecto “Actualización y evaluación del protocolo de faringoamigdalitis aguda en la edad pediátrica del sector Zaragoza II”, seleccionado en el año 2014 como uno de los Programas de Apoyo a las Iniciativas de Mejora de la Calidad en Salud (proyecto número 314) del Servicio Aragonés de Salud (Servicio de Salud Pública de Aragón, España). Para su aceptación, superó los filtros éticos exigidos (autorización para la obtención retrospectiva de datos de los registros informatizados, y compromiso de la debida anonimización que hiciera imposible identificar a los pacientes o a los profesionales titulares de las poblaciones pediátricas revisadas). Así mismo el Director de Atención Primaria del Servicio Aragonés de Salud firmó una autorización expresa para la extracción retrospectiva de datos de las historias clínicas informatizadas.

RESULTADOS

Tras la revisión de 17 455 episodios correspondientes a las codificaciones antes descritas en los diez cupos, 851 episodios cumplieron los criterios válidos para el análisis (Fig. 1). Las aportaciones de episodios de cada uno de los cupos oscilaron desde 39 hasta 163. En uno de los cupos, el pediatra disponía de TRDA pero no lo utilizaba. En total, los centros que utilizaban TRDA aportaron 435 casos, y los que no 416 (Tabla 1).

En global, no se realizó test diagnóstico en 471 casos (55,4%). En los centros que disponían del test y lo utilizaban, se realizó una prueba diagnóstica (TRDA) en el 78% de episodios con 3-4 criterios de Centor, mientras que en los que no disponían o no utilizaban test rápido se practicó estudio etiológico (cultivo) en el 12,4% de casos. Del total de casos en los que se practicó prueba diagnóstica (378) un

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de episodios valorados



51,6% fueron positivos a *Streptococcus pyogenes*. Del total de TRDA negativos en mayores de tres años, solamente uno de cada tres se confirmó mediante realización de cultivo posterior. En dos casos de TRDA negativo el cultivo posterior fue positivo, en los 52 restantes TRDA negativos en que se hizo cultivo de confirmación, este resultó negativo.

La Fig. 2 muestra la distribución de casos por edades (distribución no normal, test de Kolmogorov-Smirnov: distribución máxima de 0,053; $p = 0,017$). La mediana de la edad fue de 6,38 años y el rango intercuartílico 4,08 a 8,99 años. Hubo casos desde diez meses de edad a 15 años y 11 meses. El 48% de episodios fueron en mujeres y 52% en varones.

La Tabla 1 muestra las principales características de los casos para cada facultativo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la edad entre los diferentes cupos (test de Kruskal-Wallis). Los centros que no disponían de TRDA pudieron realizar alguna otra prueba diagnóstica,

Tabla 1. Principales características de los diferentes cupos analizados en función de la utilización del test rápido de antígeno estreptocócico (TRDA)

| Cupo | Episodios Centor 3-4 | Mediana edad (RIC) | Confirmación diagnóstica | Tratamiento antibiótico | Complicaciones* |
|--------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------|
| 1 | 52 | 8,75 años (5,17 a 9,94) | 96% ^a | 54% | 12% |
| 2 | 94 | 5,72 años (3,58 a 9,23) | 86% ^a | 47% | 18% |
| 3 | 107 | 6,27 años (4,56 a 8,72) | 73% ^a | 65% | 10% |
| 4 | 163 | 7,38 años (4,50 a 9,69) | 70% ^a | 74% | 6% |
| 5 | 40 | 3,58 años (1,44 a 8,10) | 0% ^b | 97% | 10% |
| 6 | 39 | 4,61 años (2,74 a 6,53) | 0% ^c | 97% | 3% |
| 7 | 101 | 6,17 años (3,79 a 7,79) | 11% ^c | 82% | 10% |
| 8 | 114 | 6,19 años (4,28 a 8,98) | 8% ^c | 98% | 18% |
| 9 | 72 | 6,38 años (4,67 a 8,57) | 51% ^c | 83% | 14% |
| 10 | 69 | 7,91 años (3,69 a 8,77) | 0% ^c | 100% | 7% |
| Total | 851 | 6,38 años (4,08 a 8,99) | 45% | 78% | 11% |

RIC: rango intercuartílico.

*Complicaciones infecciosas potencialmente atribuibles a la ausencia de tratamiento.

^a Disponibilidad de TRDA en la consulta.

^b Disponibilidad pero no utilización de TRDA.

^c No disponibilidad de TRDA, sí de cultivo.

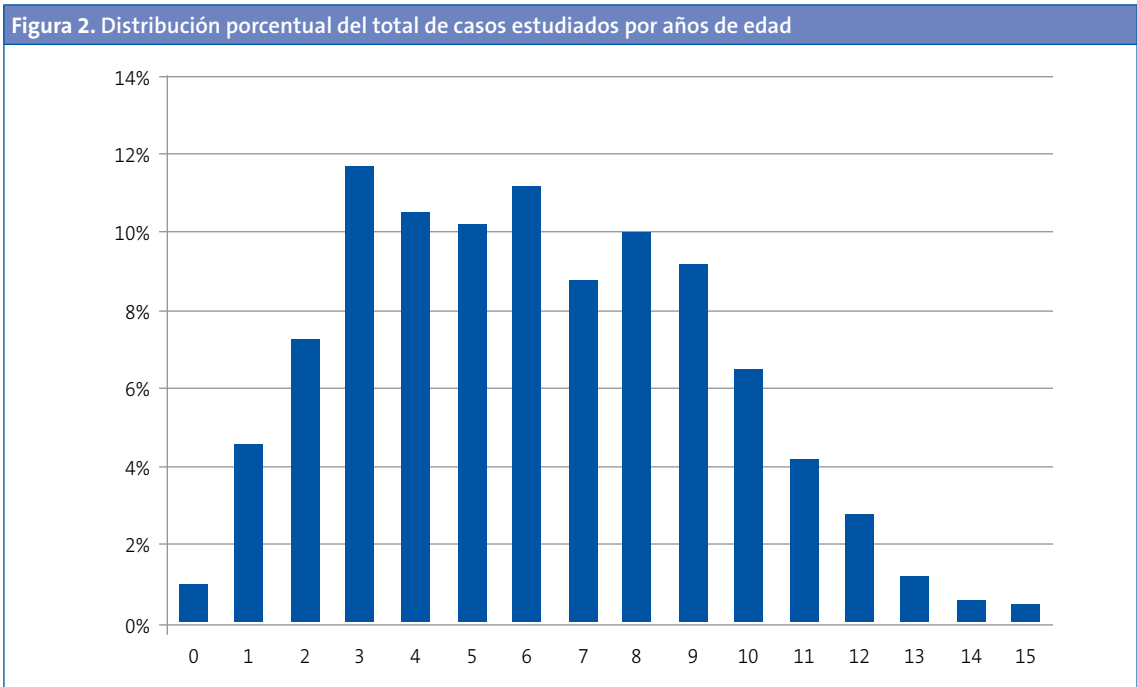
tal y como sucedió en el caso del facultativo número 9, que solicitó cultivo en la mitad de sus casos. Se incluye también en la tabla el porcentaje de casos en cada centro en los que se realizó prueba diagnóstica, el porcentaje de casos en los que se realizó prescripción antibiótica y el porcentaje de casos en los que se registraron complicaciones infecciosas en el mes siguiente.

En la **Tabla 2** se analizan los porcentajes de prescripción de antibióticos en función de que se realizara algún test diagnóstico, en forma de RR y RAR para cada comparación. Para el total de episodios, la mayor reducción en la prescripción se dio con la utilización de TRDA (RR si no se utilizó test frente a su uso: 1,79 [IC 95: 1,63 a 1,97]; $p < 0,000$), lo que supone una reducción absoluta de prescripción antibiótica cuando se utiliza el test frente a su no utilización de un 42% (IC 95: 37 a 48). La utilización

del cultivo también supuso una reducción significativa en la utilización de antibióticos: RAR del 18% (IC 95: 6 a 29).

En un análisis más próximo a la realidad de cada profesional, se compararon los cupos que no disponían o no utilizaban TRDA y los que sí lo tenían y utilizaban (seis cupos frente a cuatro). El porcentaje de prescripción fue del 92% entre los primeros (IC 95: 90 a 95) y del 63% entre los segundos (IC 95: 59 a 68); RR: 1,46 (IC 95: 1,35 a 1,58; $p < 0,000$); RAR: 29% (IC 95: 24 a 34).

Del total de casos con TRDA negativo (160), fueron tratados con antibiótico ocho (5%). Del total de casos con cultivo negativo (22), 13 recibieron antibiótico (59%), en la mayoría porque se instauró a la espera del resultado y al conocer este con bastante retraso, no se suspendió.



Hubo efectos adversos relacionados con el tratamiento antibiótico en el 2% de los casos tratados (la mayoría digestivos).

Se produjeron procesos infecciosos en el mes siguiente al diagnóstico potencialmente relacionados con tratar o dejar sin tratar el episodio en el 12% de los que recibieron antibioterapia (IC 95: 10 a 15), y en el 8% de los que no la recibieron (IC 95: 4 a 12). El riesgo fue mayor en el grupo tratado, aunque sin significación estadística: RR de 1,49 (IC 95: 0,88 a 2,52; p = 0,178).

La prescripción de penicilina V potásica (PCN V) y amoxicilina supuso el 93% de prescripciones antibióticas (42 y 51% respectivamente). Cuando se utilizó test diagnóstico, fue significativamente más probable recetar PCNV que amoxicilina (RR: 1,30; IC 95: 1,10 a 1,55; p = 0,004). Se prescribió un antibiótico considerado inadecuado (injustificadamente diferente a PCN V, amoxicilina o macrólido) en el 5% de episodios en los que no se hizo prueba diagnóstica frente al 3% de episodios en los que se hizo TRDA: RR 1,86 (IC 95: 0,72 a 4,79; p = 0,271).

Tabla 2. Comparación en la utilización de antibiótico en función de la realización o no de test diagnósticos (cultivo o test rápido de detección de antígeno -TRDA-)

| Comparación | Prescripción antibiótica (IC 95) | RR prescripción (IC 95) | RAR (IC 95) |
|----------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------|
| No test | 95% (93 a 97) | 1,22 (1,06 a 1,41; p < 0,007) | 18% (6 a 29) |
| Cultivo | 78% (67 a 89) | | |
| No test | 95% (93 a 97) | 1,79 (1,63 a 1,97; p < 0,000) | 42% (37 a 48) |
| TRDA | 53% (48 a 58) | | |
| No test | 95% (93 a 97) | 1,67 (1,52 a 1,82; p < 0,000) | 39% (33 a 44) |
| Cualquier test | 57% (52 a 62) | | |
| Cultivo | 78% (67 a 89) | 1,47 (1,24 a 1,75; p < 0,000) | 25% (12 a 37) |
| TRDA | 53% (48 a 58) | | |

RR: riesgo relativo; RAR: reducción absoluta de riesgo.

DISCUSIÓN

Son múltiples los estudios que se han llevado a cabo sobre la utilidad diagnóstica de los TRDA en las consultas de Pediatría²¹⁻²⁴. Por ello, cada vez hay más consenso entre las guías de práctica clínica en recomendar su utilización en pacientes seleccionados mediante unos mínimos criterios clínicos, y solamente tratar con antibioterapia a aquellos con resultado positivo^{1-8,25}. Sin embargo, son muy pocas las investigaciones que se han publicado sobre la utilidad del test en la práctica clínica real.

Sabemos que cuando no se aplican pruebas diagnósticas en la FA en niños, la tendencia a la prescripción de antibióticos es muy elevada, tanto como de un 70-90%^{18,26,27}, cifra injustificada si tenemos en cuenta que la probabilidad de etiología bacteriana es, a esta edad, de aproximadamente un 35%²⁸. Los TRDA son herramientas útiles a la cabecera del enfermo, que han permitido precisar el diagnóstico en esta entidad y que han demostrado efectividad para mejorar la adecuación terapéutica. Aun con la limitación de no distinguir entre el estado de portador y el paciente enfermo (tampoco lo hace el cultivo tradicional), se ha estimado que un resultado positivo en pacientes con criterios clínicos favorables al diagnóstico puede ofrecer una probabilidad posprueba de hasta el 96%²⁴.

Los escasos estudios que han valorado la utilidad del test en la práctica clínica en niños ofrecen cifras muy importantes en la reducción de prescripción antibiótica. Ya comentado, el de Ayanruoh, en un Servicio de Urgencias, estima una reducción del 50% en la prescripción cuando se utiliza el test¹⁷. Maltezou, en niños de Grecia, constata una reducción del 44%²⁷ en un estudio de validación del TRDA. En España no hay estudios en niños de utilización del test en la práctica real: De la Flor hace una estimación de la reducción del tratamiento antibiótico de un 54,5% en función de los resultados obtenidos al aplicar el test, pero no sobre la práctica clínica real¹⁹; Contessotto calcula en un 50% la reducción de prescripción comparando dos

estudios^{29,30} y Regueras muestra que en niños con sospecha de FAS la utilización del test disminuye la prescripción en un 29,5% de casos³¹. Cohen, en una revisión reciente sobre este tema que incluye dos de los estudios comentados^{17,27}, valora en un 30% la reducción en el uso de antibiótico en estas entidades si se utiliza el test³².

En nuestra serie, si comparamos los datos globales entre los episodios en los que se usó el TRDA y los que no se hizo prueba diagnóstica, la reducción en la prescripción fue del 42%, marcando una diferencia importante con el cultivo, ya que en los casos en los que se había realizado solo este, la disminución en el uso de antibióticos fue bastante menor (18%). No obstante, más representativo de la realidad parece comparar lo que realmente sucedió entre los profesionales que realizaban test (prescripción antibiótica en el 63% de episodios) y los que no (92% de prescripciones), con una reducción en este caso de la prescripción de un 29%. Esta cifra se aproxima más a la serie de Linder¹⁸, o a los resultados que sintetiza Cohen³², y probablemente sea porque estamos ante pacientes preseleccionados por cumplir tres o cuatro criterios de Centor, en los que la prevalencia es mayor. Es posible que el ahorro en la prescripción fuese superior si el test se aplicase a pacientes con menos criterios de Centor, pero, por el contrario, el gasto en el test sería mayor y habría que considerar que la sensibilidad del test decrece cuando hay menos de tres criterios³³⁻³⁶. En una reciente publicación sobre datos de niños atendidos en Urgencias de un hospital madrileño, el uso del test parece esencial para lograr una mejor adecuación a las recomendaciones de las principales guías³⁷.

Un aspecto relevante en esta revisión ha sido que nos ha permitido comprobar que no hay más complicaciones infecciosas en los días siguientes al episodio en los casos no tratados. Incluso el riesgo fue menor en los que no recibieron antibioterapia frente a los que sí la recibieron (el 8 frente a 12% de casos, respectivamente), aunque sin significación estadística.

Como fortalezas del estudio, pensamos que, al utilizar los registros clínicos, el estudio desvela lo que

se hace realmente en la clínica. En este caso, además, la posibilidad de seguir la evolución de cada paciente e incluso de valorar los efectos secundarios del tratamiento o las infecciones posteriores al existir una historia clínica unificada en nuestro sistema de salud, permite atenuar los sesgos de información y de memoria.

Limitaciones de nuestro estudio son las subyacentes a un estudio realizado de forma retrospectiva sobre registros clínicos (en este caso informatizados). En general, la mayoría de datos principales se registraron, pero al no existir un registro específico para los síntomas y signos clínicos, existe un sesgo en la recogida de información cometido por parte del clínico que completa el registro, tendiendo a incluir el hallazgo que sí existe, pero con mayor probabilidad de no hacer constar el que no existe. En la historia clínica informatizada concreta, los síntomas y signos de la enfermedad diagnosticada no tienen una plantilla específica que los incluya, dejando a cada facultativo que los registre de forma libre, lo que puede determinar sesgos de detección.

CONCLUSIONES

El estudio confirma que, en la práctica clínica en Atención Primaria, el uso de TRDA supone una importante reducción en la prescripción de antibióticos en los procesos de FA pediátrica. Esta mejor adecuación

en el abordaje de la FAS pediátrica permite disminuir costes directos y previene la aparición de resistencias, principalmente a otras bacterias que tan frecuentemente colonizan la nasofaringe de los niños y que son sometidas a presión antibiótica en cada tratamiento. Además, parece que la no realización de tratamiento antibiótico no deriva en incremento de complicaciones de tipo infeccioso inmediatas al episodio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

FINANCIACIÓN

El soporte técnico para las historias clínicas informatizadas de los pacientes y los centros de atención sanitaria pertenecen al Servicio Aragonés de Salud, que autorizó, a través de su director de Atención Primaria, la realización de esta investigación. El resto del trabajo no ha requerido financiación, pero sí la generosa colaboración de los firmantes del artículo.

ABREVIATURAS

CIAP: Clasificación Internacional de Atención Primaria
• **FA:** faringoamigdalitis • **FAS:** faringoamigdalitis estreptocócicas • **IC 95:** intervalo de confianza del 95% • **PCN V:** penicilina V potásica • **RAR:** reducción absoluta de riesgo
• **RR:** riesgo relativo • **TRDA:** test rápidos de detección de antígeno estreptocócico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Management of the individual with GAS pharyngitis. Group A Streptococcal Sore Throat Management Guideline. En: Heart Foundation of New Zealand [en línea] [consultado el 21/11/2017]. Disponible en www.ttophs.govt.nz/vdb/document/1056
2. Snellman L, Adams W, Anderson G, Godfrey A, Gravley A, Johnson K, *et al.* Diagnosis and treatment of respiratory illness in children and adults. En: Agency for Healthcare Research and Quality [en línea] [consultado el 21/11/2017]. Disponible en www.guideline.gov/summaries/summary/43792/diagnosis-and-treatment-of-respiratory-illness-in-children-and-adults
3. Michigan Medicine Quality Department. Guidelines for Clinical Care Ambulatory. Pharyngitis. En: Michigan Quality Improvement Consortium [en línea] [consultado el 21/11/2017]. Disponible en www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/pharyngitis/pharyn.pdf
4. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, *et al.* Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1279-82.
5. Chiappini E, Principi N, Mansi N, Serra A, De Masi S, Camaioni A, *et al.* Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. *Clin Ther.* 2012;34:1442-58.

6. ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, et al. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:1-28.
7. Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Sollai S, Parretti A, Galli L, et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther.* 2011;33:48-58.
8. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2009;119:1541-51.
9. Management of sore throat and indications for tonsillectomy. A national clinical guideline. En: SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network [en línea] [consultado el 21/11/2017]. Disponible en www.sign.ac.uk/assets/sign117.pdf
10. NICE Short Clinical Guidelines Technical Team (2008). Respiratory tract infections –antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. En: National Institute for Health and Clinical Excellence [en línea] [consultado el 21/11/2017]. Disponible en www.nice.org.uk/guidance/cg69/resources/respiratory-tract-infections-selflimiting-prescribing-antibiotics-975576354757
11. Cohen JF, Cohen R, Levy C, Thollot F, Benani M, Bidet P, et al. Selective testing strategies for diagnosing group A streptococcal infection in children with pharyngitis: a systematic review and prospective multicentre external validation study. *CMAJ.* 2015;187:23-32.
12. Le Marechal F, Martinot A, Duhamel A, Pruvost I, Dubos F. Streptococcal pharyngitis in children: a meta-analysis of clinical decision rules and their clinical variables. *BMJ Open.* 2013;3. pii: e001482.
13. Shaikh N, Swaminathan N, Hooper EG. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. *J Pediatr.* 2012;160:487-93.
14. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med.* 2012; 172:847-52.
15. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making.* 1981;1:239-46.
16. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA.* 2004;291: 1587-95. Erratum in: *JAMA.* 2005;294: 2700.
17. Ayanruoh S, Waseem M, Quee F, Humphrey A, Reynolds T. Impact of rapid streptococcal test on antibiotic use in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25:748-50.
18. Linder JA, Bates DW, Lee GM, Finkelstein JA. Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA.* 2005; 294:2315-22.
19. De la Flor J, Parellada N. Utilització sistemàtica de tests de diagnòstic ràpid en una consulta de Pediatria d'atenció primària. *Pediatr Catalana.* 2009;69:75-84.
20. Comité Internacional de Clasificación de la WONCA. Clasificación Internacional de la Atención Primaria segunda edición. CIAP-2. Barcelona: Masson; 1999.
21. Ruiz-Aragón J, Rodríguez R, Molina JM. Evaluación de los métodos rápidos para la detección de Streptococcus pyogenes. Revisión sistemática y metanálisis. *An Pediatr (Barc).* 2010;72:391-402.
22. Lean WL, Arnup S, Danchin M, Steer AC. Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;134:771-81.
23. Stewart EH, Davis B, Clemons-Taylor BL, Littenberg B, Estrada CA, Centor RM. Rapid antigen group A streptococcus test to diagnose pharyngitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9:e111727.
24. Esparza Olcina MJ, García Vera C. ¿Qué utilidad tiene el test rápido de detección del estreptococo en la consulta de Pediatria? *Evid Pediatr.* 2016;12:3.
25. Van Brusselen D, Vlieghe E, Schelstraete P, De Meulder F, Vandeputte C, Garmyn K, et al. Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? *Eur J Pediatr.* 2014;173:1275-83.
26. Ochoa C, Vilela M, Cueto M, Eiros JM, Inglada L; Grupo Español de Estudio de los Tratamientos Antibióticos. Adecuación del tratamiento de la faringoamigdalitis aguda a la evidencia científica. *An Pediatr (Barc).* 2003;59:31-40.

27. Maltezou HC, Tsagris V, Antoniadou A, Galani L, Douros C, Katsarolis I, *et al.* Evaluation of a rapid antigen detection test in the diagnosis of streptococcal pharyngitis in children and its impact on antibiotic prescription. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:1407-12.
28. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2010;126:e557-64.
29. Contessotto C, Cámara M, Avilés MJ, Ojeda JM, Cascales I, Rodríguez F. Empleo racional de los antibióticos en Pediatría: impacto de la aplicación de un test rápido de detección de estreptococo beta-hemolítico del grupo A en la faringoamigdalitis aguda. *An Esp Pediatr.* 2000; 52:212-9.
30. Contessotto C, Andreu J, Gómez M, Cascales I, Gutiérrez JD, Valverde J, *et al.* Sobreutilización de antibióticos en Pediatría de base. ¿Malpraxis frecuente? *An Esp Pediatr.* 1996;84:50.
31. Regueras G, Santos PM, Villa L, Pérez A, Arbesú E, Barreiro L, *et al.* Utilidad de una técnica antigénica rápida en el diagnóstico de la faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes*. *An Pediatr (Barc).* 2012; 77:193-9.
32. Cohen J, Levy C, Chalumeau M, Bidet P, Cohen R. Rapid antigen detection tests for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Arch Pediatr.* 2014; 21:578-83.
33. García Vera C, Afayate Miguélez S, Bengoa Gorosabel A, Cocho Gómez P. Test de detección rápida en infecciones ORL y respiratorias: utilidad en la consulta. *Rev Pediatr Aten Primaria Supl.* 2014;23:49-59.
34. Edmonson MB, Farwell KR. Relationship between the clinical likelihood of group A streptococcal pharyngitis and the sensitivity of a rapid antigen-detection test in a pediatric practice. *Pediatrics.* 2005;115:280-5.
35. Hall MC, Kieke B, Gonzales R, Belongia EA. Spectrum bias of a rapid antigen detection test for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Pediatrics.* 2004;114:182-6.
36. Cohen JF, Chalumeau M, Levy C, Bidet P, Benani M, Koskas M, *et al.* Effect of clinical spectrum, inoculum size and physician characteristics on sensitivity of a rapid antigen detection test for group A streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013; 32: 787-93.
37. Piñeiro Pérez R, Hernández Martín D, Carro Rodríguez MA, Casado Verrier E, Reques Cosme R, Carabaño Aguado I. Adecuación del diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda a las guías actuales. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2016;18:317-24.



Rapid streptococcal antigen detection test in pharyngitis: impact on antibiotic use

César García Vera^a, Mercedes Cemeli Cano^b, Esther M.^a Peralta Rufas^c,
Elvira Romeo Lázaro^c, M.^a Belén Pina Gadea^d

Published online:
23-november-2017

César García Vera:
cgarciavera@gmail.com

^aPaediatrician. CS José Ramón Muñoz Fernández. Department of Health of Aragon. Zaragoza. Spain
• ^bPaediatrician. CS Valdespartera. Department of Health of Aragon. Zaragoza. Spain • ^cPaediatrics resident physician-MIR. Hospital Universitario Infantil Miguel Servet. Zaragoza. Spain • ^dPrimary care pharmacist. Zaragoza II District. Department of Health of Aragon. Zaragoza. Spain.

Abstract

Objective: to assess the impact of the use of rapid antigen detection testing for streptococcus on antibiotic prescription in children.

Patients and methods: retrospective observational cohort study through the review of the electronic health records corresponding to 10 paediatric caseloads in primary care centres in the province of Zaragoza (Spain) for years 2012 and 2013. We analysed the use of antibiotherapy and the complications that developed in the month that followed the pharyngitis episode, comparing cases where a rapid antigen detection test was performed versus cases where it was not.

Results: out of 17 455 possible cases, we selected 851 that met the inclusion criteria (3 or 4 Centor criteria). There was a 42% decrease in antibiotic prescription in the episodes where rapid antigen detection testing was performed (absolute risk reduction: 42%; 95% confidence interval [95 CI]: 37 to 48; $p < 0.001$). When we compared management by paediatricians who had access to rapid testing and made use of it (4), compared to those that did not use it (6), the absolute risk reduction was 29% (95 CI: 24 to 34; $< .001$). Infectious complications developed in 12% of treated patients and 8% of untreated patients (relative risk: 1.49; 95 CI: 0.88 to 2.52; = .178). Penicillin V was prescribed significantly more frequently than amoxicillin in episodes in which a diagnostic test was performed (relative risk: 1.30; 95 CI: 1.10 to 1.55; = .004).

Conclusions: in everyday clinical practice, the use of a rapid antigen detection test in paediatric patients selected based on clinical criteria for streptococcal pharyngitis contributed significantly to the rational use of antibiotics.

Key words:

- Antibacterial agents
- Children
- Drug evaluation
- Pharyngitis
- Diagnostic reagent kits

Test rápido de detección de antígeno estreptocócico en faringoamigdalitis: impacto sobre el uso de antibióticos

Resumen

Objetivo: investigar el impacto de la utilización del test rápido de detección de antígeno estreptocócico sobre la prescripción de antibióticos en niños.

Pacientes y métodos: estudio observacional, de cohortes retrospectivo, a partir de los registros clínicos informatizados de 10 cupos de Pediatría de centros de salud de la provincia de Zaragoza (España) en los años 2012 y 2013. Se hace una valoración del tratamiento antibiótico y de las complicaciones en el mes siguiente al episodio de faringoamigdalitis comparando los episodios en los que se realizó test rápido de detección de antígeno estreptocócico con los que no se realizó.

How to cite this article: García Vera C, Cemeli Cano M, Peralta Rufas EM, Romeo Lázaro E, Pina Gadea MB. Test rápido de detección de antígeno estreptocócico en faringoamigdalitis: impacto sobre el uso de antibióticos. Rev Pediatr Aten Primaria. 2017;19:345-54.

Palabras clave:

- Antibacterianos
 - Evaluación de medicamentos
 - Faringitis
- Juego de reactivos para diagnóstico
 - Niño

Resultados: de 17 455 episodios registrados, se seleccionaron 851 que cumplían los criterios de inclusión (tres o cuatro criterios de Centor). En los episodios en los que se realizaron test rápidos de detección de antígeno, la reducción en la prescripción antibiótica fue del 42% (reducción absoluta de riesgo: 42%; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 37 a 48; $p < 0,001$). Comparando el abordaje entre los pediatras que disponían y utilizaban el test (4), con los que no (6), la reducción absoluta de riesgo fue del 29% (IC 95: 24 a 34; $p < 0,001$). Se presentaron complicaciones infecciosas en el 12% de los tratados y en el 8% de los no tratados (riesgo relativo: 1,49; IC 95: 0,88 a 2,52; $p = 0,178$). Se prescribió significativamente más penicilina V que amoxicilina cuando se realizó test diagnóstico (riesgo relativo: 1,30; IC 95: 1,10 a 1,55; $p = 0,004$).

Conclusiones: en la práctica clínica, el uso de una prueba rápida de detección de antígeno en pacientes pediátricos preseleccionados por criterios clínicos de faringoamigdalitis estreptocócica contribuye de forma determinante al uso racional de antibióticos.

INTRODUCTION

When it comes to the management of paediatric pharyngitis in the primary care setting, most recent clinical practice guidelines¹⁻⁸ recommend that antibiotherapy be restricted to confirmed cases of streptococcal pharyngitis. Although there are a few exceptions that recommend treatment based on the severity of symptoms whether an aetiological diagnosis has been made or not,^{9,10} all others propose the use of a rapid antigen detection test (RADT) for streptococcus or, should it not be available, traditional culture. This recommendation is usually made on the condition that the patient has met a minimum set of criteria suggestive of a streptococcal aetiology. Thus, the ultimate goal is to initiate antibiotherapy only when the clinical suspicion of streptococcal pharyngitis is confirmed by either RADT or culture.

No sign or symptom of streptococcal pharyngitis in isolation has a high enough positive likelihood ratio to achieve a satisfactory post test-probability.¹¹⁻¹³ Consequently, clinical criteria can only be useful in determining which patients are eligible for diagnostic tests, so that they are not performed in all patients presenting with any sign or symptom of pharyngitis. The use of a minimum set of data has been proposed; these data are often grouped in clinical prediction rules, of which the most widely used and validated¹⁴ in the paediatric age group are the Centor criteria¹⁵ and Centor criteria modified by McIsaac.¹⁶

Very few studies, however, have assessed the diagnostic yield of RADTs in preselected patients in everyday clinical practice. In 2009, Ayanruoh published a study of patients that visited the emergency department of a hospital in New York that showed that the introduction of rapid testing was associated with a reduction of approximately 50% in antibiotic prescription in pharyngitis cases.¹⁷ Another large population-based study in the United States that used data from the National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) from 1995 to 2003 found a significant reduction in the proportion of antibiotic prescription associated to the use of diagnostic testing. This study found that in cases with diagnosis codes for pharyngitis, tonsillitis or streptococcal sore throat, antibiotics were prescribed in only 57% of tested children compared to 73% of untested children.¹⁸ With the exception of studies focused on diagnostic testing that evaluated different RADTs, few studies have been conducted in primary care settings to assess their actual impact after their introduction in everyday clinical practice. De la Flor estimated a reduction of 54.5% in the prescription of antibiotics in cases of suspected streptococcal pharyngitis when this test was used in the paediatric population of Barcelona.¹⁹

The aim of this study was to review electronic health records in order to assess the actual usefulness of RADT in the everyday practice of primary care paediatrics, evaluating its impact on antibiotic use and complications occurring soon after the episode of pharyngitis, based on whether the patient had or not received treatment.

MATERIALS AND METHODS

The study focused on the paediatric population of the province of Zaragoza (Spain). We conducted a retrospective observational analytic cohort study of data collected from the electronic health records corresponding to a random sample of 10 primary care paediatrics caseloads. A civil servant that was not acquainted with the study used a random number list to select the paediatric populations (caseloads) assigned to 5 paediatric clinics with access to RADT as a diagnostic test in 2012 and 2013, and another 5 caseloads managed by paediatricians that did not have access to this test. Two caseloads corresponded to clinics in rural areas and eight to clinics in urban areas. Medical health records in the public health system of the autonomous community of Aragon in Spain (which includes the city of Zaragoza) are kept in an electronic database, so that information on the episodes of disease experienced by each patient can be accessed regardless of the public health setting where the patient was managed (primary care centre, hospital, emergency department...). This allows access to information for different episodes and even assessment of patient outcomes, so we were able to obtain data on the potential complications of the episodes under study.

We collected data from the 10 caseloads for the pharyngitis episodes recorded in 2012 and 2013 that met 3 or 4 Centor criteria. The Centor score¹⁵ can range from 0 to 4 based on the presence of the following criteria: fever > 38°C, tonsillar exudate, swollen and tender anterior cervical nodes and absence of cough. In the current regional primary care electronic health records system (OMI-AP[®]), the diagnoses for each episode of disease are coded according to the International Classification of Primary Care (ICPC-2).²⁰ We reviewed all cases with a relevant diagnosis managed by the paediatrician in charge of each selected caseload (streptococcal sore throat, acute tonsillitis, acute upper respiratory infection; ICPC-2 codes R72, R76 and R74, respectively). In the subsequent analysis, we included the episodes diagnosed with any of

these codes that met 3 or 4 Centor criteria, managed by the paediatrician in charge of the caseload, and occurring in patients with no underlying disease or not under immunosuppressive therapy, factors that would require a different approach to the management of pharyngitis. We excluded episodes where there was a justifiable reason to not perform the diagnostic test (collection of a sample was not possible, recent antibiotic treatment or heart disease). We also retrieved diagnoses made in these patients in the month following the episode that could be indicative of an infectious complication due to lack of treatment or a complication resulting from treatment.

The primary variables were prescription of antibiotics or lack thereof, and the presence or absence of complications in the month following the onset of the episode. Secondary variables included sex, age, rural or urban setting, diagnostic test, presence or absence of each of the Centor criteria, Centor score and prescribed antibiotic.

The available RADT was the same in every clinic. It was an immunochromatographic assay in cassette format (Alere TestPack Strep A[®], with a sensitivity of 97.6% [95 CI: 93.1 to 99.5] and a specificity of 98.4% [95 CI: 95.9 to 99.6], as reported by the manufacturer), performed on suitable throat swab specimens. When culture was required, samples were submitted from primary care centres in the appropriate media and under appropriate conditions for performance of traditional culture in one of two possible hospitals (microbiology laboratories of the Hospital Universitario Miguel Servet and the Hospital Royo Villanova, Zaragoza, Spain).

We summarised qualitative variables as percentages with their corresponding 95 CI, and quantitative variables using appropriate measures of central tendency and dispersion based on whether or not they followed a normal distribution. We used the Kruskal-Wallis test to check whether there were significant differences in median age between caseloads, as the age variable did not follow a normal distribution. To analyse the use of antibiotics comparing episodes where a diagnostic test was used versus episodes where it was not, we

calculated the relative risk (RR) and the absolute risk reduction (ARR) with their 95 CIs. We also calculated the RR of immediate infectious complications (defined as those occurring within one month from diagnosis) potentially associated with the use or lack of use of antibiotherapy in treated and untreated patients.

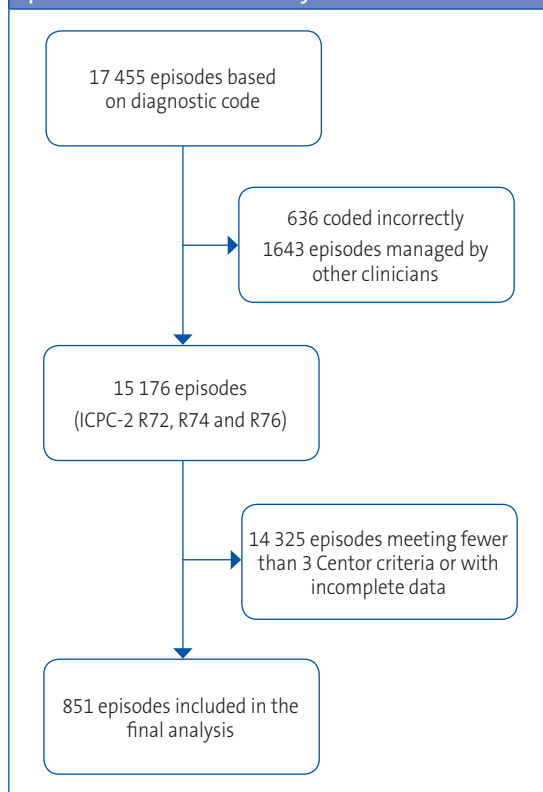
This study was conducted in the framework of the project "Evaluation and Updating of the protocol for the management of paediatric acute pharyngitis in the Zaragoza II health district," which was selected in 2014 for one of the grant programmes of the public health system of Aragon (Department of Health of Aragon, Spain) to support initiatives for improving health care quality (project No. 314). To participate in this programme, the project met the necessary ethical criteria (consent for retrospective electronic data collection, and anonymization of data to ensure the confidentiality of the patients and providers included in the reviewed caseloads). The Director of Primary Care of the Public Health System of Aragon also signed an express authorisation for the retrospective extraction of data from the electronic health records database.

RESULTS

After reviewing 17 455 episodes corresponding to the previously listed codes in the 10 caseloads, we found 851 episodes that met the criteria for inclusion in the analysis (Figure 1). The episodes contributed by each caseload ranged from 39 to 163. In one of the caseloads, the paediatrician in charge had access to the RADT but did not use it. In total, the clinics that used the RADT contributed 435 cases, and the clinics that did not contributed 416 (Table 1).

In the overall sample, no diagnostic test was performed in 471 cases (55.4%). In the subset of clinics where the test was available and used, a diagnostic test (RADT) was performed in 78% of episodes that met 3-4 Centor criteria, while in the clinics that did not have access or did not use the rapid test, culture was performed in 12.4% of episodes meeting the criteria. Of the total cases

Figure 1. Flow chart showing the selection of the episodes included in the analysis



where a diagnostic test was performed (378), the results were positive for in 51.6%. Out of all cases where the results of the RADT were negative, a culture was subsequently performed for confirmation in only one third. Among the total cases with negative RADT results where culture was performed for confirmation, the results of culture were positive in 2 and negative in the remaining 52.

Figure 2 shows the age distribution of the included cases (non-normal distribution, Kolmogorov-Smirnov test: maximum deviation of 0.053; = .017). The median age was 6.38 years and the interquartile range 4.08 to 8.99 years. Cases occurred in patients aged 10 months to 15 years and 11 months. Forty-eight percent occurred in girls and 52% in boys.

Table 1 shows the main characteristics of the cases managed by each paediatrician. There were no statistically significant differences in age distribution between caseloads (Kruskal-Wallis test). The clinics

| Table 1. Main characteristics of the different caseloads under study based on the use of the rapid antigen detection test (RADT) for streptococcus | | | | | |
|--|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------|----------------------|----------------|
| Caseload | Episodes meeting 3-4 Centor criteria | Median age (IQR) | Confirmed diagnosis | Antibiotic treatment | Complications* |
| 1 | 52 | 8.75 years (5.17 to 9.94) | 96% ^a | 54% | 12% |
| 2 | 94 | 5.72 years (3.58 to 9.23) | 86% ^a | 47% | 18% |
| 3 | 107 | 6.27 years (4.56 to 8.72) | 73% ^a | 65% | 10% |
| 4 | 163 | 7.38 years (4.50 to 9.69) | 70% ^a | 74% | 6% |
| 5 | 40 | 3.58 years (1.44 to 8.10) | 0% ^b | 97% | 10% |
| 6 | 39 | 4.61 years (2.74 to 6.53) | 0% ^c | 97% | 3% |
| 7 | 101 | 6.17 years (3.79 to 7.79) | 11% ^c | 82% | 10% |
| 8 | 114 | 6.19 years (4.28 to 8.98) | 8% ^c | 98% | 18% |
| 9 | 72 | 6.38 years (4.67 to 8.57) | 51% ^c | 83% | 14% |
| 10 | 69 | 7.91 years (3.69 to 8.77) | 0% ^c | 100% | 7% |
| Total | 851 | 6.38 years (4.08 to 8.99) | 45% | 78% | 11% |

IQR: rango intercuartílico.

*Infectious complications that could be attributed to the lack of treatment.

^a RADT available in clinic.

^b RADT available but not used.

^c RADT unavailable, culture available.

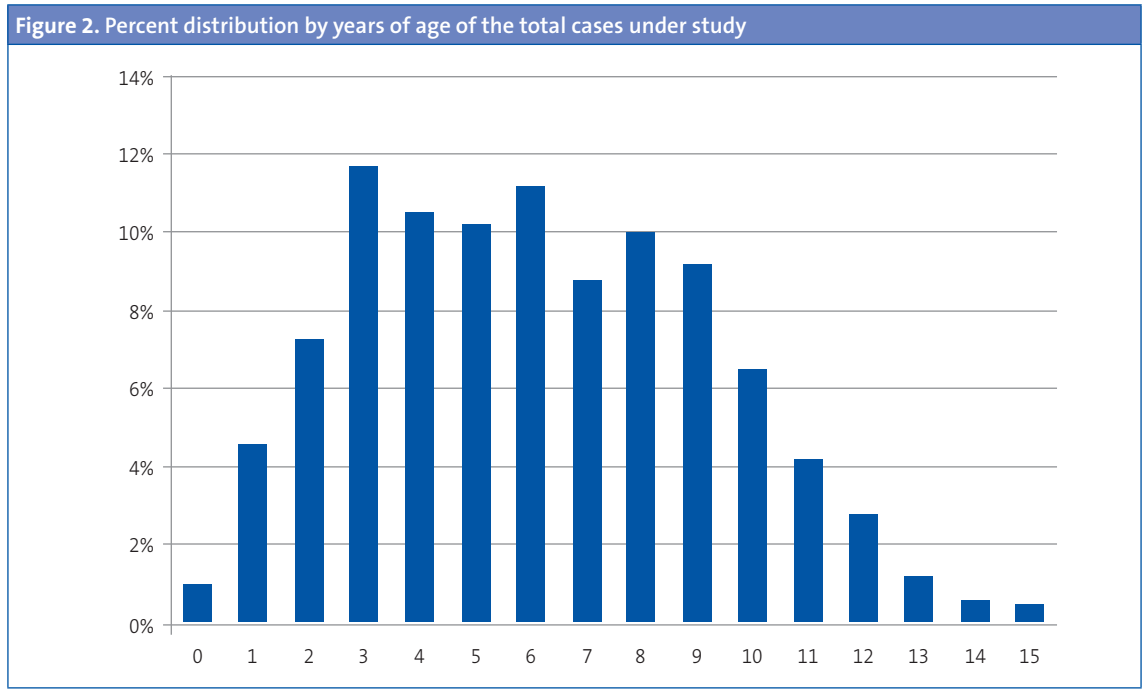
that did not have access to the RADT had access to alternative diagnostic tests, as was the case of paediatrician no. 9, who ordered a culture in half of the cases. The table also includes the percentage of cases in each clinic where a diagnostic test was performed, the percentage of cases where antibiotherapy was prescribed, and the percentage of cases in which infectious complications were documented in the month that followed diagnosis.

Table 2 analyses the proportion of antibiotic prescription based on whether patients did or did not undergo diagnostic testing, expressed as the RR and ARR for each comparison. Overall, we found the greatest reduction in antibiotic prescription in episodes where the RADT had been used (RR for not using vs using the test: 1.79 [95 CI: 1.63 to 1.97]; < .000), which amounts to an absolute reduction of antibiotic prescription of 42% when the test is used compared to when it is not (95 CI: 37

to 48). The use of culture was also associated with a significant reduction in antibiotic use: ARR of 18% (95 CI: 6 to 29).

In an analysis that took into account the specific circumstances of each paediatrician, we compared the caseloads of clinics where the RADT was either unavailable or not used, and those of clinics where the RADT was available and also used (six and four caseloads, respectively). The percentage of cases where antibiotherapy was prescribed was of 92% in the former (95 CI: 90 to 95) compared to 63% in the latter (95 CI: 59 to 68); RR: 1.46 (95 CI: 1.35 to 1.58; < .000); ARR: 29% (95 CI: 24 to 34).

Of the total cases where the RADT was negative (160), 8 (5%) were treated with antibiotics. Of the total of cases where the culture was negative (22), 13 (59%) were treated with antibiotics, in most cases because empirical treatment was initiated while



awaiting the results, and not discontinued due to the long time elapsed until results became available. Adverse events were reported in 2% of the cases treated with antibiotics (most of them gastrointestinal).

Infectious complications in the month following the diagnosis that may have resulted from antibiotic therapy or else from lack of treatment were documented in 12% of cases treated with antibiotics (95 CI: 10 to 15) and 8% of untreated cases (95 CI: 4 to 12). The risk was greater in the treated group, although the difference was not statistically significant: RR of 1.49 (95 CI: 0.88 to 2.52; = .178).

Penicillin V potassium (PCN VK) and amoxicillin amounted to 93% of antibiotic prescriptions (42% and 51%, respectively). The use of a diagnostic test was associated with a higher probability of PCN VK prescription compared to amoxicillin (RR: 1.30; 95 CI: 1.10 to 1.55; = .004). An antibiotic that would be considered inappropriate (an unjustified alternative to PCN VK, amoxicillin or a macrolide) was prescribed in 5% of episodes where a diagnostic test was not performed compared to 3% of episodes where a RADT was performed: RR of 1.86 (95 CI: 0.72 to 4.79; = .271).

Table 2. Comparison of antibiotic use based on the performance or lack thereof of diagnostic tests (culture or RADT)

| Comparison | Antibiotic prescription (95 CI) | RR of prescription (95 CI) | ARR (95 CI) |
|------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------|
| No test | 95% (93 to 97) | 1.22 (1.06 to 1.41; p < 0.007) | 18% (6 to 29) |
| Culture | 78% (67 to 89) | | |
| No test | 95% (93 to 97) | 1.79 (1.63 to 1.97; p < 0.000) | 42% (37 to 48) |
| RADT | 53% (48 to 58) | | |
| No test | 95% (93 to 97) | 1.67 (1.52 to 1.82; p < 0.000) | 39% (33 to 44) |
| Any test | 57% (52 to 62) | | |
| Culture | 78% (67 to 89) | 1.47 (1.24 to 1.75; p < 0.000) | 25% (12 to 37) |
| RADT | 53% (48 to 58) | | |

ARR: absolute risk reduction; RR: relative risk; RADT: rapid antigen detection test for streptococcus.

DISCUSSION

Many studies have assessed the usefulness of RADTs in paediatric clinics for the purpose of diagnosis.²¹⁻²⁴ As a consequence, there is an increasing agreement among clinical practice guidelines in recommending their use in patients previously selected based on a minimum set of clinical criteria and advising that antibiotherapy be restricted to patients with positive results.^{1-8,25} However, few studies have assessed the actual usefulness of rapid testing in everyday clinical practice.

We know that when diagnostic tests are not used in paediatric cases of pharyngitis, there is a high probability of antibiotic prescription of up to 70-90%,^{18,26,27} a proportion that is unwarranted if we consider that the probability of a bacterial aetiology in this age group is approximately 35%.²⁸ Rapid antigen detection tests are useful bedside tools that have allowed a more accurate diagnosis of this disease and proven effective to improve the therapeutic approach. Although they are limited in that they cannot differentiate between carriage and active disease (a limitation that also applies to traditional culture), it is estimated that the post-test probability of a positive result in a patient with clinical criteria suggestive of a streptococcal aetiology may be as high as 96%.²⁴

The few studies that have assessed the usefulness of rapid testing in children in clinical practice have reported significant reductions in antibiotic prescription. The study mentioned above by Ayanruoh, conducted in an emergency department, estimated a 50% reduction in prescription with the use of the test.¹⁷ Maltezou, in study conducted in children in Greece to validate the RADT, found a reduction of 44%.²⁷ In Spain, no studies had been performed to assess the use of the test in everyday clinical practice: de la Flor estimated a reduction in antibiotic treatment of 54.5% based on the results obtained with the test, but not on actual clinical practice,¹⁹ Contessotto estimated a reduction of 50% by comparing two different studies,^{29,30} and Regueras showed that in children with suspected streptococcal pharyngitis, use of rapid testing reduced unne-

cessary prescription by at least 29.5%.³¹ In a recent review on this subject that included two of the studies mentioned above,^{17,27} Cohen estimated a 30% reduction in the use of antibiotics associated with the use of the test.³²

In our series, the comparison of all episodes where RADT was used versus all episodes where testing was not performed found a 42% reduction in antibiotic prescription in the former, evincing a considerable difference compared to culture, as the reduction of antibiotic prescription in cases where only culture had been used was significantly lower (18%). However, a comparison of the actual figures in clinicians that used the test (prescription in 63% of episodes) versus those who did not (prescription in 92% of episodes) may be more illustrative of the status quo, showing a reduction in prescription with the use of the test of 29%. This percentage is close to the one found in the series published by Linder¹⁸ or the results summarised by Cohen,³² and may be due to the test having been performed in preselected patients that met 3 or 4 Centor criteria, in who the actual prevalence is higher. It is possible that the savings in antibiotic prescription would be greater if the test were applied to patients with fewer Centor criteria, but on the other hand the costs associated with testing would be higher, and it would be necessary to consider that the sensitivity is lower in patients meeting fewer than 3 criteria.³³⁻³⁶ A recently published analysis of data on children managed in the emergency department of a hospital in Madrid suggests that the use of the test is essential to improve adherence to the recommendations of the main clinical guidelines.³⁷

A relevant aspect of our review is that it allowed us to ascertain that the incidence of infectious complications in the days following diagnosis was not higher in untreated cases. The risk was actually lower in patients not treated with antibiotics compared to patients that received them (8% versus 12% of cases, respectively), although the difference was not statistically significant.

One of the strengths of the study, in our opinion, is that the use of data from medical records shows what is actually done in everyday clinical practice.

In this particular case, it also allowed us to assess the outcomes in each patient and even detect adverse events associated with treatment or subsequent infections, as our public health system has a unified medical records database, which reduces the risk of information and recall bias.

Some of the limitations of our study were those intrinsic to a retrospective review of medical records (in this case, electronic health records). Generally speaking, most of the important data were documented, but since a form specifically designed to document the clinical signs and symptoms was not used, there was a source of bias in the clinicians that entered the data in the records, as usually they record the manifestations that are present, but are less likely to specifically document manifestations that are absent. The health records system used in these clinics does not have a specific template for the documentation of clinical manifestations, which are entered as free text by each clinician, which may have led to detection bias.

CONCLUSIONS

Our study confirms that in everyday clinical practice in primary care, the use of the RADT for streptococcus is associated with a significant reduction in antibiotic prescription in paediatric cases of pharyngitis. This improvement in the appropriate

management of streptococcal pharyngitis in the paediatric age group can reduce direct health care costs and prevent the development of antimicrobial resistance, especially in other bacteria that frequently colonise the upper respiratory tract of children and that are subjected to selective pressure with each antibiotic exposure. Furthermore, our data suggest that the lack of antibiotic treatment is not associated with an increase in the incidence of infectious complications in the first weeks after the episode.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare in relation to the preparation and publication of this article.

FUNDING

The electronic health records of patients and primary care centres belong to the Department of Health of Aragon, which authorised, through its Primary Care director, the performance of this study. The study did not otherwise require any additional funding, although it did require the generous collaboration of the authors signing this article.

ABBREVIATIONS

ARR: absolute risk reduction • **CI:** confidence interval • **ICPC:** International Classification of Primary Care • **PCN VK:** penicillin V potassium • **RADT:** rapid antigen detection test • **RR:** relative risk.

REFERENCES

1. Management of the individual with GAS pharyngitis. Group A Streptococcal Sore Throat Management Guideline. In: Heart Foundation of New Zealand [online] [accessed 21/11/2017]. Available at www.ttophs.govt.nz/vdb/document/1056
2. Snellman L, Adams W, Anderson G, Godfrey A, Gravley A, Johnson K, *et al.* Diagnosis and treatment of respiratory illness in children and adults. In: Agency for Healthcare Research and Quality [online] [accessed 21/11/2017]. Available at www.guideline.gov/summaries/summary/43792/diagnosis-and-treatment-of-respiratory-illness-in-children-and-adults
3. Michigan Medicine Quality Department. Guidelines for Clinical Care Ambulatory. Pharyngitis. In: Michigan Quality Improvement Consortium [online] [accessed 21/11/2017]. Available at www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/pharyngitis/pharyn.pdf
4. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, *et al.* Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1279-82.
5. Chiappini E, Principi N, Mansi N, Serra A, De Masi S, Camaioni A, *et al.* Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. *Clin Ther.* 2012;34:1442-58.

6. ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, et al. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:1-28.
7. Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Sollai S, Parretti A, Galli L, et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther.* 2011;33:48-58.
8. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2009;119:1541-51.
9. Management of sore throat and indications for tonsillectomy. A national clinical guideline. In: SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network [online] [accessed 21/11/2017]. Available at www.sign.ac.uk/assets/sign117.pdf
10. NICE Short Clinical Guidelines Technical Team (2008). Respiratory tract infections –antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. In: National Institute for Health and Clinical Excellence [online] [accessed 21/11/2017]. Available at www.nice.org.uk/guidance/cg69/resources/respiratory-tract-infections-selflimiting-prescribing-antibiotics-975576354757
11. Cohen JF, Cohen R, Levy C, Thollot F, Benani M, Bidet P, et al. Selective testing strategies for diagnosing group A streptococcal infection in children with pharyngitis: a systematic review and prospective multicentre external validation study. *CMAJ.* 2015; 187:23-32.
12. Le Marechal F, Martinot A, Duhamel A, Pruvost I, Dubos F. Streptococcal pharyngitis in children: a meta-analysis of clinical decision rules and their clinical variables. *BMJ Open.* 2013;3. pii: e001482.
13. Shaikh N, Swaminathan N, Hooper EG. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. *J Pediatr.* 2012;160:487-93.
14. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med.* 2012; 172:847-52.
15. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making.* 1981;1:239-46.
16. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA.* 2004;291:1587-95. Erratum in: *JAMA.* 2005;294:2700.
17. Ayanruoh S, Waseem M, Quee F, Humphrey A, Reynolds T. Impact of rapid streptococcal test on antibiotic use in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25:748-50.
18. Linder JA, Bates DW, Lee GM, Finkelstein JA. Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA.* 2005;294:2315-22.
19. De la Flor J, Parellada N. Utilització sistemàtica de tests de diagnòstic ràpid en una consulta de Pediatria d'atenció primària. *Pediatr Catalana.* 2009;69:75-84.
20. Comité Internacional de Clasificación de la WONCA. Clasificación Internacional de la Atención Primaria segunda edición. CIAP-2. Barcelona: Masson; 1999.
21. Ruiz-Aragón J, Rodríguez R, Molina JM. Evaluación de los métodos rápidos para la detección de *Streptococcus pyogenes*. Revisión sistemática y metanálisis. *An Pediatr (Barc).* 2010;72:391-402.
22. Lean WL, Arnup S, Danchin M, Steer AC. Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;134:771-81.
23. Stewart EH, Davis B, Clemans-Taylor BL, Littenberg B, Estrada CA, Centor RM. Rapid antigen group A streptococcus test to diagnose pharyngitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9: e111727.
24. Esparza Olcina MJ, García Vera C. ¿Qué utilidad tiene el test rápido de detección del estreptococo en la consulta de Pediatría? *Evid Pediatr.* 2016;12:3.
25. Van Brusselen D, Vlieghe E, Schelstraete P, De Meulder F, Vandeputte C, Garmyn K, et al. Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? *Eur J Pediatr.* 2014;173:1275-83.

26. Ochoa C, Vilela M, Cueto M, Eiros JM, Inglada L; Grupo Español de Estudio de los Tratamientos Antibióticos. Adecuación del tratamiento de la faringoamigdalitis aguda a la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59:31-40.
27. Maltezou HC, Tsagris V, Antoniadou A, Galani L, Douros C, Katsarolis I, *et al.* Evaluation of a rapid antigen detection test in the diagnosis of streptococcal pharyngitis in children and its impact on antibiotic prescription. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:1407-12.
28. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010;126:e557-64.
29. Contessotto C, Cámara M, Avilés MJ, Ojeda JM, Cascales I, Rodríguez F. Empleo racional de los antibióticos en Pediatría: impacto de la aplicación de un test rápido de detección de estreptococo beta-hemolítico del grupo A en la faringoamigdalitis aguda. *An Esp Pediatr*. 2000;52:212-9.
30. Contessotto C, Andreu J, Gómez M, Cascales I, Gutiérrez JD, Valverde J, *et al.* Sobreutilización de antibióticos en Pediatría de base. ¿Malpraxis frecuente? *An Esp Pediatr*. 1996;84:50.
31. Regueras G, Santos PM, Villa L, Pérez A, Arbesú E, Barreiro L, *et al.* Utilidad de una técnica antigénica rápida en el diagnóstico de la faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes*. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77:193-9.
32. Cohen J, Levy C, Chalumeau M, Bidet P, Cohen R. Rapid antigen detection tests for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Arch Pediatr*. 2014;21 Suppl 2:S78-83.
33. García Vera C, Afayate Miguélez S, Bengoa Gorosabel A, Cocho Gómez P. Test de detección rápida en infecciones ORL y respiratorias: utilidad en la consulta. *Rev Pediatr Aten Primaria Supl*. 2014;23:49-59.
34. Edmonson MB, Farwell KR. Relationship between the clinical likelihood of group A streptococcal pharyngitis and the sensitivity of a rapid antigen-detection test in a pediatric practice. *Pediatrics*. 2005;115:280-5.
35. Hall MC, Kieke B, Gonzales R, Belongia EA. Spectrum bias of a rapid antigen detection test for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Pediatrics*. 2004;114:182-6.
36. Cohen JF, Chalumeau M, Levy C, Bidet P, Benani M, Koskas M, *et al.* Effect of clinical spectrum, inoculum size and physician characteristics on sensitivity of a rapid antigen detection test for group A streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:787-93.
37. Piñeiro Pérez R, Hernández Martín D, Carro Rodríguez MA, Casado Verrier E, Reques Cosme R, Carabaño Aguado I. Adecuación del diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda a las guías actuales. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2016;18:317-24.