

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

***Streptococcus pyogenes-ek* sortutako  
faringoamigdalitisaren maneia lehen mailako  
arretan**

Egilea /Autor:

Oier Ibergallartu Mendez

Zuzendaria / Director/a:

Esther Tamayo Oya

---

Leioa, 2023ko apirilaren 26a/ Leioa, 26 de abril de 2022



## LABURPENA

**Sarrera eta helburua:** faringoamigdalitis akutua da lehen mailako arretako kontsultetan gehien ikusten den gaixotasun infekziosoetako bat. Etiologia birikoa ohikoena den arren *Streptococcus pyogenes* bakterioak gertakarien %5-%30 eragiten ditu ere. Faringoamigdalitis bakterianoaren ondoriozko konplikazio supuratibo eta ez supuratiboak garatu ez daitezten, sintomak arintzeko eta kutsakortasuna murrizteko tratamendu antimikrobianoa ezarri izan da. Zoritxarrez, zaila da faringitis bakterianoa birikotik bereiztea eta askotan antibiotikoterapiaren erabilera desegokia egin da. Lan honen **helburua** faringoamigdalitis bakterianoaren diagnostikorako gaur egun jarraitzen diren irizpideen berrikuspena egitea izan zen, diagnostikorako test arinen errebisioa barne hartuz. Baita ikerketa bidean dauden txertoen berrikuspena ere.

**Metodologia:** gai honen inguruan azken 23 urteetan argitaratuta dauden artikuluen berrikusketa bibliografiko bat egin zen 2022ko abendutik 2023ko apirilera arte.

**Emaitzak:** herrialde desberdinetako giden arabera ez dago faringoamigdalitisaren diagnostirako eta maneirako adostasunik. Espainian nagusiki jarraitzen den irizpidea McIsaac iragarpen eskala klinikoaren bidezko kribatua da, 3-4 puntu dituztenei test azkarrak burutuz eta positiboak tratatuz. Estrategia honek kostu-efikazia hobereana demostratu du. Antigenoen detekziorako test azkarrak dira orain arte gidetan gomendatzen diren bakarrak. Espezifikotasun altua duten arren sentikortasun aldakorra dute (%71 - %98,5). Gaur egun ez dago *S. pyogenes*-en kontrako txertorik komertzializatuta, hala ere ikerketa sakona dago eta M proteinan oinarritutako txerto multibalente batzuk fase klinikoetan daude.

**Ondorioak:** antibiotikoterapiaren beharrak kontrobertsia handiko gaia izaten jarraitzen du, faringoamigdalitisarekin erlazionatutako konplikazioen epidemiologia funtsezko aldagaia izanik tratamendua ezartzea edo ez erabakitzeko. M antigenoan oinarritutako txertoen onura potentziala sukar erreumatiko tasa altuak dituzten herrialdeetan espero da batez ere, nahiz eta M genotipoen epidemiologia konplexua muga bat izan daitekeen.

**Hitz gakoak:** *Streptococcus pyogenes*, faringoamigdalitisa, diagnostikorako test azkarrak, antibiotikoen erabilera, gidak, txertoak.

## AURKIBIDEA

LABURPENA.....	I
AURKIBIDEA.....	II
1. SARRERA .....	1
1.1. <i>Streptococcus</i> GENEROA .....	1
1.2. <i>Streptococcus pyogenes</i> -en EZAUGARRI MIKROBIOLOGIKOAK.....	1
1.3. <i>Streptococcus pyogenes</i> ETA ERLAZIONATUTAKO GAIXOTASUNAK ..	3
1.4. <i>Streptococcus pyogenes</i> ETA FARINGOAMIGDALITIS INFEKZIOSOA ...	5
1.4.1. Diagnostikoa .....	6
1.4.2. Tratamendua eta prebentzioa .....	8
2. HELBURUAK .....	10
3. METODOLOGIA .....	10
3.1. BILAKETAREN ESTRATEGIA: .....	10
3.2. INKLUSIO KRITERIOAK .....	11
3.3. ESKLUSIO KRITERIOAK.....	11
4. EMAITZAK.....	12
4.1. FARINGITISAREN DIAGNOSTIKORAKO GIDAK / IRIZPIDEAK .....	12
4.2. TRATAMENDU ANTIMIKROBIANOAREN BEHARRA .....	15
4.3. DIAGNOSTIKO AZKARRERAKO TESTAK.....	18
4.4. <i>Pyogenes</i> -en AURKAKO TXERTOEN GARAPENA .....	19
5. EZTABAIDA.....	21
6. ONDORIOAK.....	25
7. BIBLIOGRAFIA.....	26

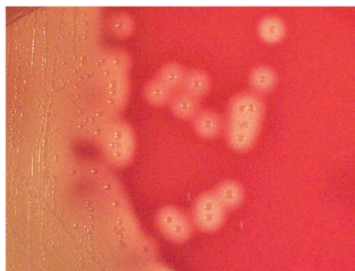
## **1. SARRERA**

### **1.1. *Streptococcus* GENEROA**

*Streptococcus* generoa, Firmicutes filoan eta bakterio azido laktikoen taldean sailkatzen diren koko gram positiboez osatuta dago (1). Hazkuntzari dagokionez, kateetan edo binaka hazten dira, eta oxidasa negatibo eta katalasa negatiboak dira. *Streptococcus* generoko espezie gehienak anaerobio fakultatiboak dira, eta batzuk karbono dioxidoz aberastutako ingurunean bakarrik hazten dira (bakterio karbofilikoak). Hazteko beharrezkoak dituzten baldintzak nahiko konplexuak dira, hori dela eta, odol edo serumez aberastutako inguruneak beharrezkoak izaten dituzte. Aurrekoaz gain, karbohidratoak hartitzeko gaitasuna dute, azido laktikoa sortuz (2). Odolean haztean, hemolisi mota desberdinak burutzen dituzte agarrean, zeina estreptokokoak sailkatzeko baliagarria den. *Streptococcus* generoa 100 espezie baino gehiagok osatzen dute. Beraien sailkapena konplexua da eta berau egiteko partzialki bat datozen hiru sistema desberdin erabiltzen dira: Lancefield taldeetan biltzen dituen propietate serologikoak, patroi hemolitiko motak eta ezaugarri biokimikoak hartzen dira kontutan.

### **1.2. *Streptococcus pyogenes*-en EZAUGARRI MIKROBIOLOGIKOAK**

*Streptococcus pyogenes* edo A taldeko estreptokokoa giza patogeno ohikoenetarikoa da, zornea sortzaileak eta sortzaileak ez diren gaixotasun anitz eraginez. Koko gram positiboak dira, 4-10 bitarteko kateetan hazten direnak. Lancefield sailkapeneko A taldeko antigenoa adierazten du bere gainazalean eta beta-hemolisi erako patroia sortzen du odol agarrean haztean, S eta O estreptolisina hemolisinei esker **1. Irudia** (1,3).



1. Irudia. A taldeko estreptokokoan kultiboa odol agarrean. Beta-hemolisi-eremu handia duten kolonia txiki gisa agertzen dira (2).

Gizakia da bere gordeleku bakarra eta infekzio zein gaixotasun anitzen eragilea izan arren, badira eramaile asintomatikoak diren pertsonak ere; izan ere, faringea, uzkia eta mukosa genitala kolonizatzeko gaitasun handia du. Eramaile osasuntsuen tasak argitaratutako ikerketen arabera aldakorrek diren arren, 18 urtetik beherakoen %12-a eta bost urtetik beherakoen %4-a eramaileak direla estimatzen da (4).

*S. pyogenes*-ek **birulentzia faktore** ugari ditu. Esaterako, azido hialuronikoz osaturiko kapsulak fagozitosiaren aurreko erresistentzia eskaintzen dio. M proteina, azido lipoteikoa eta F proteina bakterioaren atxikipenerako ezinbestekoak dira. Hauen artean M proteina da birulentzia faktore garrantzitsuena, ezaugarri antifagozitikoak ematen dizkio bakterioari, ostalariaren leukozito polimorfonuklearrengandik babesten du eta, zelulaz kanpoko beste osagaiekin batera, giza ehunen atxikimenduan eta kolonizazioan parte hartzen du (5). Bestalde, giza-ostalarian immunitate tipo-espezifikoa eragiten duen antigenoa kodetzen du eta ondorioz infektatutako pertsonak infekzioa eragin duen genotipoaren aurkako antigorputz espezifikoak ekoiztuko ditu, genotipo desberdinekin behin eta berriro infektatu gaitezkeelarik. M proteina *emm* geneak kodetuta dago eta gaur egun 200 *emm* tipo baino gehiago deskribatu dira (6). Gainera, exotoxina ugari ekoizten ditu, aurretik aipatutako S eta O estreptolisinak bezala, eskarlatina eta shock toxiko estreptokozikoa sortzen dituen superantigenoak ditu, estreptokinasak, hialuronidasa eta beste birulentzia faktore batzuk ere (7).

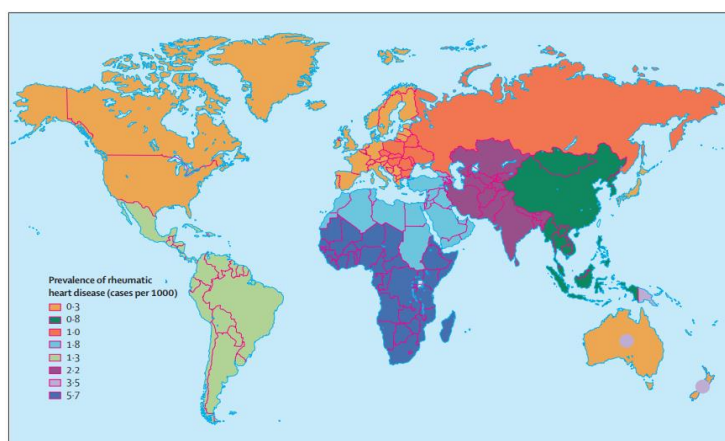
*S. pyogenes*ek eragindako infekzioak oso kutsakorrek dira. **Transmisioa** aire tanta bidez, kutsatutako pertsonen kontaktu bidez, zauriaren kontaktu bidez edota jakien zein fomiteen bidez burutu daiteke. Azaleko zauri edo erretako azalaren bidez sartzen denean, erisipela edo zelulitisa eragin ditzake (8). Jendez betetako toki itxiek, hala

nola, eskola, ospital edo bestelakoek, estreptokokoaren transmisioa faboratzen dute, epidemiak erraztuz.

### 1.3. *Streptococcus pyogenes* ETA ERLAZIONATUTAKO GAIXOTASUNAK

A taldeko estreptokoko beta-hemolitikoek supuratiboak diren eta ez diren gaixotasunen espektro zabala sortu dezakete (**1. Taula**). Faringoamigdalitis bakteriano akutuaren agente etiologiko nagusia da eta eragiten dituen koadro ohikoenak tokiko gaixotasun arinak izan arren, inbasiboak eta larritasun handikoak diren gaixotasunak ere sor ditzake, horien artean larrienak faszitis nekrosatzailea eta shock toxiko estreptokozikoaren sindromea (STSS) direlarik. Koadro inbaditzaileen artean gehienbat ehun bigunen infekzioen eragilea da baina bakteremia, zelulitisa, sepsia, pneumonia edo meningitisa ere eragiteko gai da. Gainera, sekuela postinfekzioso larriak ere eragin ditzake, sukar erreumatikoa eta glomerulonefritis akutua kasu (6).

A taldeko estreptokokoaren eragin globala ezezaguna den arren, estimatzen da urtero mundu mailan 500 milioi heriotza eragiten dituela, gehienak garapen bidean dauden herrialdeetan infekzio inbasibo eta sekuela postinfekziozo larriak direla eta. Izar ere, eremu hauetan sukar erreumatikoak eta ondoriozko kardiopatia erreumatikoak intzidentzia handia dute, gehien bat adin pediatrikoan (336.000 kasu-urte 5-14 bitarteko umeetan) (**2. Irudia**). Adin tarte honetan kardiopatia ohikoena dela estimatzen da, kardiopatia kongenitoen aurretik (9).



**2. Irudia:** Bihotzeko gaixotasun erreumatikoaren prebalentzia 5-14 urteko umeetan (9).

Sekuela postinfekzioez gain, *S. pyogenes*-ek sortutako gaixotasun inbaditzaileek urtero 163.000 heriotz eragiten dituztela ikertu da, %90 baino gehiago garapen bidean dauden herrialdeetan izanik. Aurreko datu guzti hauek A taldeko estreptokokoak morbiditate zein mortalitate kausa nagusi bat direla erakusten dute, mundu mailan patogeno garrantzitsuenen artean kokatzen delarik (9).

#### 1.Taula: A taldeko estreptokokoek sortutako infekzio supuratiboak eta ez supuratiboak.

Infekzio supuratiboak edo zorne sortaileak		
Koadro klinikoa	Infekzio mota	Sintoma eta zeinuak
<b>Faringoamigdalitisa</b>	Faringekoa	Eztarriko mina, faringe eritematotsua eta sarritan exudatu plakak. Linfadenopatiak ere ageri daitezke.
<b>Otisisa</b>	Belarrikoa	Sintoma lokalak: otalgia, hipoakusia. Sintoma sistemikoak: goragalea/gorakoak, sukarra, ondoez orokorra.
<b>Inpetigoa</b>	Azalekoa	Primarioa edo beste azaleko infekzio baten gaininfekzio bezala aurkeztu daiteke. Anpulak sortzen dituen aldaera dago ere.
<b>Pioderma</b>	Azalekoa	Azaleko infekzio lokalizatua, besikulak izatetik pustula izatera igarotzen diren lesioekin.
<b>Eskarlatina</b>	Sistemikoa	Exantema eritematotsu sakabanatua, agerpen zentrifugoarekin. Faringitis estreptokozikoaren konplikazio bezala agertu daiteke
<b>Zelulitisa eta erisipela</b>	Azal/azal azpiko infekzioa	Erisipela azaleko infekzio ondo mugatua den bitartean, zelulitisa azal azpiko infekzio larriago da ertzak ondo mugatuak ez dituenak.
<b>Shock toxiko estreptokozikoaren sindromea (STSS)</b>	Infekzio sistemikoa	Shock toxiko estafilokozikoaren antzekoa den sindromea. Bakteriemia eta faszitisa bezelako koadroak sortu ditzake.
<b>Fasziitis nekrosatzailea</b>	Azal azpiko ehunena	Azal azpiko gantza, muskulua zein fasziak kontsumitzen dituen bilakaera azkarreko infekzioa.
<b>Sepsi puerperala</b>	Sistemikoa	Erditu/abortatu ostean ematen den septizemia. Sukar altua eta ondoez orokorra ematen ditu.
<b>Linfangitisa</b>	Hodi linfatikoena	Hodi linfatikoen infekzioa hauen hanturarekin. Azalean marra eritematotsuak ikusiko dira, hodi linfatikoen mailan. Normalean beste infekzioekin batera agertuko da, hauen konplikazio bezela.
<b>Pneumonia</b>	Biriketakoa	Eztula zomearekin edo esputoarekin, sukarra, hotzikarak, amasa hartzeko zailtasuna.



Konplikazio ez supuratiboak edo zorne ez sortzaileak		
Koadro klinikoa	Infekzio mota	Sintomak/zeinuak
<b>Sukar erreumatikoa</b>	Sistemikoa	Bihotza, artikulazioak, odol hodiak eta azal azpiko ehunak kaltetzen dituen infekzio orokorra, mimetismo molekular bezala ezagutzen den mekanismo autoimmuneak sortua.
<b>Glomerulonefritis akutua</b>	Giltzurrunetakoa	Edema, hipertentsioa, proteinura eta hematuria ematen dituen giltzurruneko kalte sakona.

#### 1.4. *Streptococcus pyogenes* ETA FARINGOAMIGDALITIS INFEKZIOSOA

Faringitisa lehen mailako arretan gehien ikusten den gaitzetako bat da, bisita guztien %2 eta %5 baino gehiago dira helduen kontsulta eta kontsulta pediatrikoetan, hurrenez hurren (10). Eragile ohikoenak birusak izan arren, kasuen %50aren erantzule direla estimatzen da, bakterioak ere koadro honen eragileak izan daitezke, horien artean *Streptococcus pyogenes* garrantzitsuena izanik. Hauek, kasuen %15-30en erantzule dira, klima epeleko zonaldeetan negu udaberri garaian eta 3-15 urte bitarteko umeetan gehien bat, nahiz eta helduetan ere behatzen den (5). *S. pyogenes*ek zehazki, mundu mailan urteko 616 milioi faringitis kasu eragiten dituela estimatzen da (9). Estatu Batuetan esaterako, umeen faringitisen %15-30 eta helduen %5-20 –en eragilea dela estimatzen da (5).

Infekzio bakteriano hauen diagnostiko eta tratamendu azkarra garrantzitsuak dira koadro klinikoaren ebazpenerako eta sortu litezkeen konplikazioen prebentziorako. Nahiz eta gaixotasun automugatua izan, tratatu gabeko faringitis estreptokokozikoa duten pazienteen %0,3-3ek sukar erreumatiko akutua (SEA) garatu dezakete, eta azken horrek bihotzeko balbuletan arrastoak utzi ditzake. Bestalde, jende asko osasun zentroetan arreta bilatzera bultzatzen du eta gastu ekonomiko handia eragiten du antibiotikoak eta analgesikoak kontsumitzeagatik eta laneko eta eskolako absentismoagatik. Faringitis estreptokokozikoaren urteko kostua 224 eta 539 milioi dolar artekoa dela estimatu da Estatu Batuetan (11).

Faringoamigdalitisa sortzen duten agente mikrobiologiko ohikoenen artean A taldeko estreptokokoa sortutakoa litzateke diagnostiko etiologiko eta tratamendu zehatza

eskatzen dituen bakarra. Orokorrean, infekzio estreptokozikoaren sintomak hasiera azkarrekoak izaten dira, bat-batean ezartzen direnak. Hauen artean ohikoenak eztarriko mina, ondoez orokorra, sukarra (>38°C), hotzikarak, buruko mina, exudatu tonsilarra eta lepoko aurreko gongoilen hantura lirateke. Eztula, katarro antzeko sintomak, konguntibitisa eta beherakoa ez dira ohikoak, etiologia biralaren susmoa piztuz (12).

Gainera, infekzioa toxina eritrogenikoak ekoizten dituzten anduiek sortua denean, **eskarlatina** agertuko da. Honen sindrome klinikoa toxina eritrogenikoa ekoizten ez duten anduiek sortzen dutenaren antzekoa da, exantema eskarlatiniforme bereizgarriarekin batera. Exantema faringitisaren klinika hasi eta bigarren egunetik aste betera arte luzatzen da. Hasiera batean toraxaren goiko aldean agertzen da eta hedapen zentrifugoa jarraituz goiko zein beheko gorputz adarretara luzatzen da. Ez da ez aurpegi, esku ahur ez oinzoletara hedatzen (8).

#### 1.4.1. Diagnostikoa

Faringitisaren koadro klinikoaren diagnostikoa klinikoa da, baina faringitis bakterianoaren sintomatologia ezin da faringitis birikotik bereizi. Hau da, agente etiologikoa modu zehatzean ezartzeko ezinbestekoak izango dira laborategi frogak.

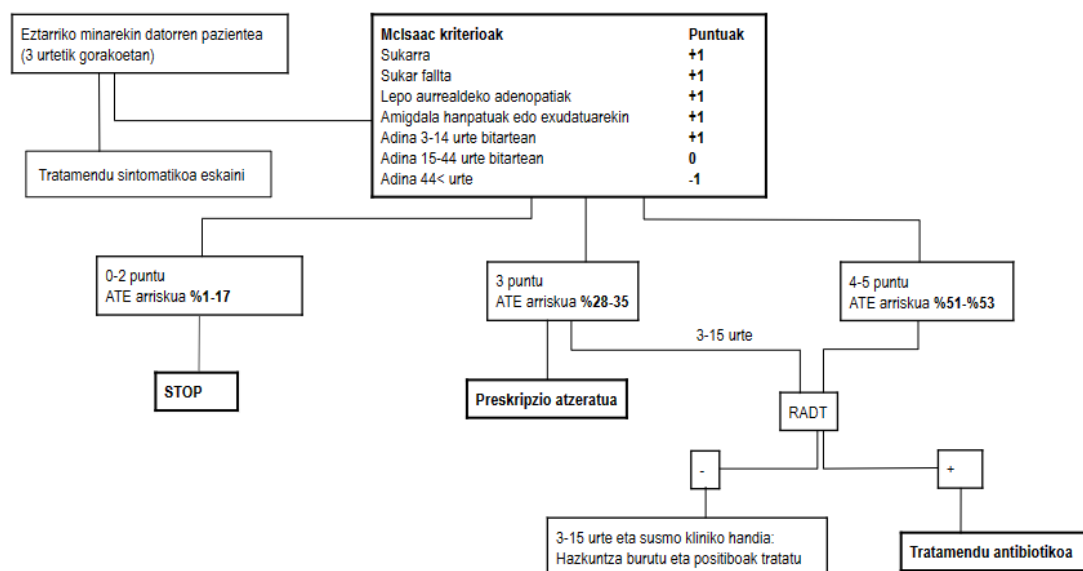
Orofaringeko **kultiboa/hazkuntza gold standard-a** da estreptokokoen eragindako faringitisa diagnostikatzeko, %90-%95 bitarteko sentikortasuna duelarik (12). Lagina hartzeko isipu bat amigdala eta orofaringean zehar igurtzi behar da, hau odol agar plaketan inkubatzen da, 35-37°C-tan, 17-24 orduz, CO<sub>2</sub>-z aberastutako atmosferan. Bertan, *S. pyogenes*ek kolonia zurixka edo grisak eratuko ditu, beta hemolisi gune argi batez inguratuz, alfa edo ez-hemolitikoa izan ohi den mikrobiota faringeo arruntaren artean (**1. Irudia**). Espezieran identifikaziorako bazitrazinarekiko sentikortasuna, A lancefield taldeko karbohidratoaren aglutinazioa edota MALDI-TOF masa espektrometria erabiltzen dira.

Alternatiboki, **antigeno detekziorako froga azkarrak** (RADT: *rapid antigen detection test*) erabili daitezke *S. pyogenes*en presentzia frogatzeko. Emaitzak lortzeko minutuak soilik behar dituzten froga hauen espezifitate tasak altuak izan ohi dira (%89,7 - %99), sentikortasun tasak aldakorrek diren bitartean (%71 - %98,5) (10,13,14). Test hauei esker kontsultan bertan diagnostiko eta tratamendu zehatzak

pautatzeko aukera dago, kultibo baten emaitzei itxaroteko beharrik gabe. RADT emaitza positiboa denean nahikoa izaten da tratamendu antibiotikoarekin hasteko; negatiboa denean aldiz, giden arteko aldakortasuna dago. Mikrobiologia Klinikoa eta Gaixotasun Infekziosoen Europako Elkarteko (ESCMID: *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Disease*) gidetan antigenoen froga azkarreko emaitza negatiboak infekzio estreptokokoa gaitzesteko hainako pixua du (10). Hala ere, adin pediatrikoan test azkarren emaitzak negatiboak izanik eta susmo kliniko handia badago, helduetan baino gehiagotan egiten dira hazkuntzak susmoa baieztatzeko (14).

Azkeneko hamarkadetan diagnostikorako test azkarren garapen handia eman da, teknika ezberdinetan oinarritutako testak garatuz. Azido nukleikoen amplifikazio testak (*NAAT: nucleic acid amplification test*), entzima immunoentseguetan oinarritutako antigeno testak edota immunoentsegu optikoan oinarritutakoak (*EIA: enzyme immunoassay; OIA: optical immunoassay*) horietako batzuk dira (13).

Laborategi frogak burutu gabe faringitisaren eragilea *S. pyogenes* den edo ez susmatzen laguntzeko, sintometan oinarritutako **galdeketa/iragarpen-eskala klinikoak** ere garatu ziren. Algoritmo horien artean gehien erabiltzen dena Centorren eskala moldatua da (McIsaac eskala). Honek faringitisa pairatzen duten pazienteetan infekzio estreptokokiko bat pairatzeko probabilitatea neurtzen du. Aipatzekoa da *S. pyogenes*-engatiko infezkoa 3-15 urte bitartekoetan ohikoagoa dela. Hurrengo eskeman A taldeko estreptokokoen diagnostikorako McIsaac-en irizpideak, puntuaketa eta infekzioaren probabilitatea azaltzen dira (**3. Irudia**).



**3. Irudia. Faringitisaren eskema diagnostikoa.** McIsaac-en kriterio klinikoaren eta antigenoen test azkarren erabilera eskema diagnostikoa.\*RADT: *Rapid Antigen Detection Test*; ATE A taldeko estreptokokoa

Iraganean puntuaketa altuekin zuzenean antibiotikoak errezetatzen ziren arren, gaur egun ez da tratamendu antibiotiko enpirikorik gomendatzen. Bestalde, frogatu da iragarpen eskalek gehien bat balio prediktibo negatiboa dutela eta beraz, diagnostiko etiologikoa egiteko baino, infekzio estreptokokikoa baztertzeko erabili beharko liratekela (14,15).

#### 1.4.2. Tratamendua eta prebentzioa

Orokorrean, *S. pyogenes*ek sortutako faringoamigdalitis infekziosoa onbera izaten da eta sintomak aste bete inguruan ebazten dira (14). Antibiotikoek sintomen iraupena eta larritasuna apaltzen laguntzen dute, bai eta infekzioaren transmisioa zein konplikazio supuratibo (abszesu periamigdalino eta erretrofaringeoak, linfadenitis zerbikala, erdiko otitis akutua eta mastoiditisa) eta ez supuratiboak (sukar erreumatikoa kasu) gutxitzen ere. Antibiotikoaren administrazioa hasi eta 24 ordutara pazienteak ez kutsakorrak kontsideratzen dira, hori dela eta, umeei eskolara itzuli beharko lukete tratamendu antibiotikoa hasi eta 24 ordutara (12).

A taldeko estreptokokoen sortutako faringoamigdalitisaren kasuan aukerako tratamendua penizilina V da, eguneko bi dosi, hamar egunez. Amoxicilina aldiz lehen alternatiba da, eta nahiz eta lehen lerrokoa ez izan praktika klinikoan gehien erabiltzen

dena da duen gustu hobeagatik eta ondoriozko atxikimendu tasa altuagoagatik (16). Penizilinak lehen lerroko tratamendua dira duten eskuragarritasun erraza, kostu murrizta eta erresistentzien garapen eza direla eta (17). Lehen belaunaldiko zefalosporinak aukerako tratamendua dira penizilina edo amoxizilinari alergia dieten pazienteetan. Hasiara azkarreko alergia larrietan ez lirateke antibiotiko betalaktamikoak erabili beharko, hauen ordeztu joramizina edo diazetil-midekamizina edo beste makrolidoren bat (eritromizina, klaritromizina) erabili beharko litzateke.

Faringoamigdalitis infekziosoaren tratamendua alderdi garrantzitsua da, izan ere, lehen mailako arretan antibiotikoen erabilera okerrak antibioetikoekiko erresistentzien garapenean inpaktu zuzena izan du. Gomendioetan ezberdintasunak daude Ipar Amerikako eta Europako giden artean, baina biak bat datoz erresistentziak gutxitzeko asmoz antibioetikoaren erabilera murriztu behar dela esaterakoan (10,14). Hala ere, faringoamigdalitis kasuetan oraindik askotan antibiotikoak errezetatzen dira nahiz eta A taldeko estreptokokoen eragindako infekzioa denaren zeinu eta sintomarik ez izan (13,14,18,19).

Infekzio estreptokokoa prebenitzeko etorkizuneko metodo bat **txertoak** izango lirateke, zeinak momentuz ikerketa fasetan dauden. A taldeko estreptokokoen eragindako infekzioei asoziatuak heriotzek, konplikazioek, bereziki sukar erreumatiko akutua eta bihotzeko gaixotasun erreumatikoak zein *S.pyogenes*-engatiko infekzio inbasiboak, honen aurkako txertoen ikerketa bultzatu du (20). Txerto hautagai ezberdin asko ikertu diren arren, aurrera ateratzeko oztopo ugari daude. Besteak beste, *emm* genotipo ugari egotea eta hauen banaketa desberdina izatean munduan zehar, erreakzio autoinmuneak sortzen ez duen txerto hautagaia aukeratzea, edota sukar erreumatiko akutua eta ondoriozko bihotzeko gaixotasunaren intzidentzia herrialde garatuetan oso baxua izatea, herrialde horiek izanik hain zuzen txertoak garatzeko baliabideak dituztenak. Hori horrela, herrialde garatuetan txertoaren erabilerak ekarriko lituzkeen onurak aztertzeke ikerketa ugari martxan dira (21). Momentu honetan modelo ezberdinak daude garapen bidean, gehienak fase preklinikoetan (22,23).

## 2. HELBURUAK

Faringitisa lehen mailako arretan dagoen lan karga handiarekin zein antibiotikoen kontsumo tasa altuarekin erlazionatzen da. Gehienetan eragileak birusak dira. *Streptococcus pyogenes* faringoamigdalitis akutuaren eragile bakteriano ohikoena da, eta nahiz eta gehienetan infekzio automugatua izan konplikazio supuratibo eta ez supuratiboak garatu daitezke. Konplikazioei aurrea hartzeko, sintomak arintzeko bai eta transmisioa mozteko tratamendu antimikrobianoa behar da, baina gero eta erresistentzia antibiotiko altuagoek antibiotikoen erabilera minimizatzea eta zentzuz burutzea eskatzen dute. Zoritxarrez, faringitis bakterianoa faringitis birikotik bereiztea zaila da.

Lan honen helburua bilaketa bibliografiko bat egitea izan zen, A taldeko estreptokokoen eragindako faringoamigdalitisaren maneia eta antimikrobianoen erabilera aproposa lehen mailako arretan aztertzeko. Helburu orokor hau aurrera eramateko, hurrengo helburu partzialak aztertu ziren:

- Faringitis akutuaren diagnostikorako herrialde desberdinetan gaur egun indarrean dauden irizpide/gomendioak berrikustea.
- Tratamendu antibiotikoaren egokitasunaren ebidentzia aztertzea.
- Faringitis estreptokokozikoaren diagnostikorako eskuragarri dauden test azkarren berrikuspena burutzea.
- Gaixotasunaren prebentziorako ikertzen ari diren txertoen berrikuspena burutzea.

## 3. METODOLOGIA

### 3.1. BILAKETAREN ESTRATEGIA:

Lan bibliografiko honetarako, gaiarekin erlazionatutako artikulu zientifikoak Pubmed datu basean bilatu ziren 2022ko abendutik 2023ko apirilera arte. Bilaketan **2. Taulan** agertzen diren hitz gakoak erabili ziren. Bestetik, artikuluen aukeraketarako erabilitako inklusio eta eskusio kriterioak hurrengoak izan ziren:

### 3.2. INKLUSIO KRITERIOAK

- 2000. urtetik aurrera argitaratutako artikuluak izatea.
- Bilatzailean jarritako hitz gakoak zituzten artikuluak.
- Gaztelaraz edo/eta ingelesez argitaratutako artikuluak.
- Metaanalisiak, kasu kontrol ikerketak, berrikuste sistematikoak, entsegu klinikoak.
- Mundu osoan eginiko ikerketak kontuan hartu.

### 3.3. ESKLUSIO KRITERIOAK

- Bilatzailean jarritako hitz gakoak ez egotea.
- Hitz gakoak zituzten artikuluak aurkitu arren, datu esanguratsurik eta garrantzirik gabeko informazioa zuten artikuluak.
- Kasu bakarraren deskribapena aurkezten zuten artikuluak.
- Ingelesez edo gaztelaniaz ez dauden artikuluak.

Aurreko inklusio eta esklusio kriterioak kontuan hartuta, 59 artikulu aukeratu ziren.

#### (2. taula)

2. Taula. Errebisio bibliografikorako Pubmed bilatzailean inklusio eta esklusio irizpideak jarraituz aukeratutako artikuluak.

Hitz gakoak	Agertutako artikulu kopurua	Aukeratutako artikulu kopurua
Pharyngitis AND diagnosis AND primary care	220	6
Group A <i>Streptococcus</i> AND guideline	102	7
<i>Streptococcus pyogenes</i> OR Group A <i>Streptococcus</i> AND Rapid antigen test	103	12
<i>Streptococcus pyogenes</i> OR Group A <i>Streptococcus</i> AND nucleic acid amplification test	253	6
Pharyngitis AND <i>Streptococcus pyogenes</i> AND antibiotic treatment	183	7
<i>Streptococcus pyogenes</i> OR Group A <i>Streptococcus</i> AND vaccine	534	21

“Sherris Medical Microbiology” eta “Microbiología Médica” liburuak, Eusko Jaurlaritzako osasun saileko web orria (<https://www.osakidetza.euskadi.eus/>) eta Argitalpen Zerbitzu Nagusia (<https://www.euskadi.eus/eusko-jaurlaritz/liburutegia-artxiboa-argitalpenak/argitalpen-zerbitzu-nagusia/>) ere kontsultatu ziren.

## **4. EMAITZAK**

### **4.1. FARINGITIS AKUTUAREN DIAGNOSTIKORAKO GIDAK / IRIZPIDEAK**

Faringitis akutu baten aurrean diagnostiko kliniko zein etiologikoa burutzeko gomendio desberdinak daude herrialdeen arabera adostasun unibertsalik ez dagoelarik, aldagai nagusiak adina eta iragarpen eskalen zein konfirmaziorako hazkuntzaren erabilera izanik.

Diagnostiko etiologikoa burutzekotan, erabiltzeko erreztasunagatik, fidagarritasunagatik eta emaitzen azkartasunagatik, antigenoen test azkarrak dira gaur egun diagnostiko etiologikoa burutzeko froga mikrobiologikoen artean erabilienak (13). Test hauek sentikortasun tasa ezberdinak dituztenez (%71-%99,4) emaitza negatiboen aurrean hartu beharreko jarrera ere deserdina dela aurkitu da, eremu geografiko eta adin taldearen arabera. Herrialde desberdinetan nazio-mailan faringoamidaltisaren diagnostikoa eta maneiorako jarraitzen diren giden deskribapena **3. Taulan** adierazten dira.

Orokorrean, Ipar Amerikako, Finlandiako eta Frantziako giden jarrera kontserbakorra da, faringoamigdalitis kasuen aurrean diagnostiko etiologiko zuzen bat burutzeko test azkarren eta behar izatekotan hazkuntzen erabilera inplementatuz. Bestalde, Europako beste herrialdeetako (Belgika, Herbehereak, Ingalaterra eta Eskozia) gidek faringitisa prozesu akutu eta autolimitatua kontsideratzen dute, azterketa mikrobiologikoak eta antibiotikoterapia kasu oso berezietarako bakarrik utziz (24–27).

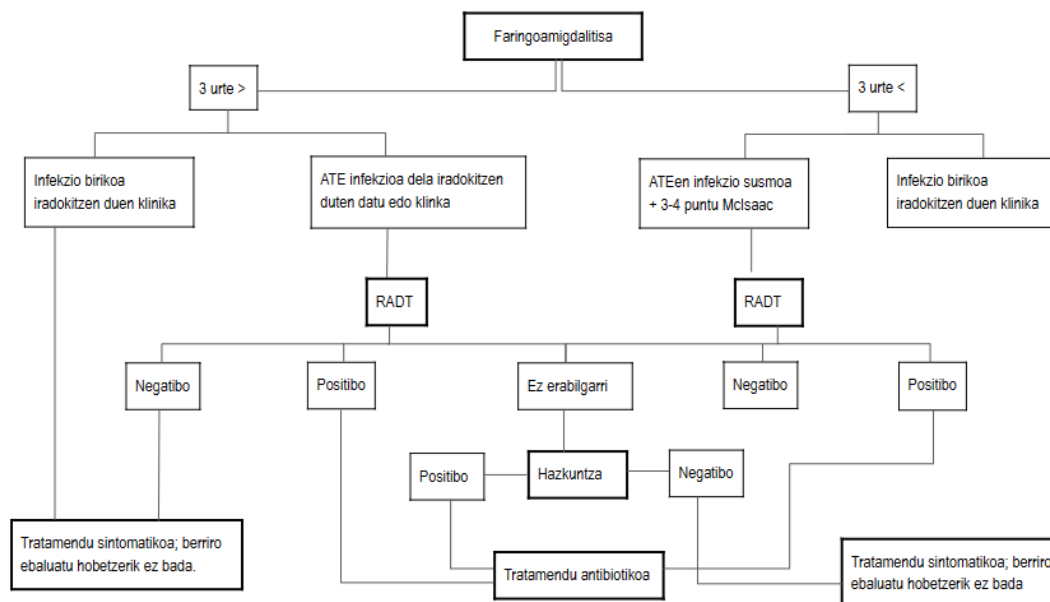


3. Taula: Faringoamigdalitisaren aurrean hartu beharreko jarrera diagnostiko eta terapuetikoa herrialdearen arabera.

Herrialdea		Diagnostikoa	Gomendatutako tresna diagnostikoak			Hazkuntza bidezko baieztapena	Tratamendu antibiotikoa
			Iragarpen- eskala klinikoa	RADT	Hazkuntza		
AEB	ACP- ASIM	RADT 2-3 Centor puturekin soilik	Bai	Bai	Bai	Umeetan soilik	Centor 4 puntu, RADT positibo edo hazkuntza positiboetan
	IDSA	Hazkuntza edo RADT susmoa dagoenean	Ez	Bai	Bai	Umeetan soilik	RADT edo hazkuntza positiboetan
	AAP		Ez	Bai	Bai	Bai, denei	
	AHA		Ez	Bai	Bai		
ICSI	Ez	Bai	Bai				
Frantzia		RADT susmoa dagoenean	Ez	Bai	Bai	5 urtetik gorako umeetan soilik. Sukar erreumatiko akutua garatzeko arriskua duten nagusietan soilik.	RADT edo hazkuntza positiboetan
Finlandia		Hazkuntza edo RADT susmoa dagoenean	Ez	Bai	Bai	5 urtetik gorako ume eta nagusietan soilik (5 urtetik beherakotan A taldeko estreptokokoen infekzio arriskua oso txikia delako).	RADT edo hazkuntza positiboetan
Erresuma Batua		Diagnostiko klinikoa Centor putuaketa 2< denean.	Bai	Ez	Ez	-	Centor 2< puntu lortzean
Eskozia		Klinikoa	Bai	Ez	Ez	-	Orokorrean ez
Kanada		Hazkuntza susmoa dagoenean	Bai	Ez	Bai	Ez aplikagarria	Hazkuntza positiboetan
Belgika		RADT eta hazkuntza ez gomendatuak	Ez	Ez	Ez	Ez aplikagarria	Konplikazioak pairatzeko arrisku handia duten pazienteetan soilik.
Herbehereak		RADT eta hazkuntza ez gomendatuak	Ez	Ez	Ez	-	Konplikazio larriak pairatzeko arrisku handia duten pazienteetan soilik.
Espainia		RADT susmoa dagoenean	Bai	Bai	Bai	Ez da beharrezkoa	RADT edo hazkuntza positiboetan

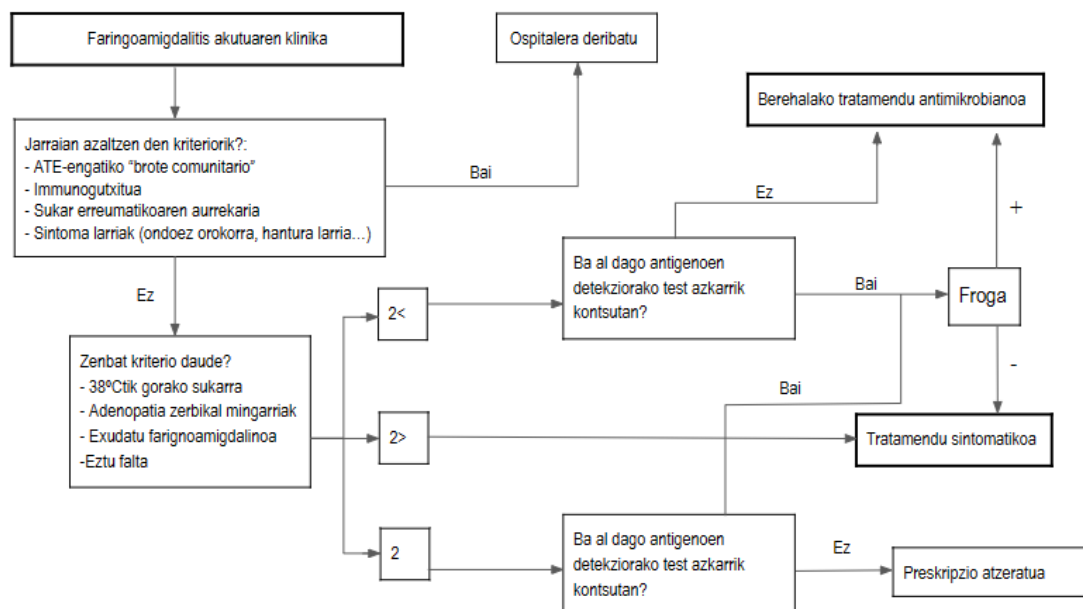
AAP: American Academy of Pediatrics; AHA: American Heart Association; IDSA: Infectious Diseases Society of America; ICSI: Institute for Clinical System Improvement; ACP-ASIM: American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; RADT: Rapid Antigen Detection Test.

Espainiako gidei dagokionez, Asociacion Española de Pediatría (AEP) 2015. urtean eguneratu zuen faringitisaren gidan, 3 urtetik gorakoetan lehendabizi McIsaac iragarpen eskala aplikatzea eta susmoa dagoenean ( $\text{McIsaac} \geq 3$ ) antigenoen test azkarra burutzea gomendatzen da. Aldi berean, adierazten da 3 urtetik beherakoetan ez dela test azkarren emaitza negatiboen konfirmaziorik behar, adin horretan *S.pyogenes*-engatiko infekzioa ez-ohikoa baita (**4. Irudia**) (28).



**4. Irudia.** Faringoamigdalitis akutuaren algoritmoa adin pediatrikoan. RADT: *Rapid antigen detection test*; ATE: *A Taldeko Estreptokokoak*.

Helduei dagokienez, estatu mailan proposatutako protokoloa, pediatrikoen urte berean ezarri zena, **5. Irudi**ko eskeman azaltzen da.



**5 Irudia. Faringoamigdalitis akutuaren maneiuaren algoritmoa paziente helduetan (>18 urte) . Iturria: Cots et al. (2015)**

Bi kriterio bakarrik betetzen diren kasuetan eta test azkarrak eskuragarri ez badaude preskripzio atzeratua gomendatzen da. Honetan, antibiotikoa eskuratzeko errezeta eskaintzen da, egun batzuen buruan sintomak okerrera joan edo mantentzen badira farmaziara antibiotikoaren bila joateko edo osasun zentrora bueltatzeko errezetaren bila.

Adin pediatrikoan gaur egun Euskadi mailan faringoamigdalitis akutu baten aurrean tratamendu antibiotikoa hasteko kriterioen artean hurrengoak daude: test azkarren edo hazkuntzaren bidez konfirmatutako kasuak, susmo handiko kasuak (4-5 kriterio McIsaac), kontextu familiarrean konfirmatutako faringoamigdalitis estreptokozikoa eta sukar erreumatikoaren aurrekaria pazientearengan edo bizikideengan (29).

#### **4.2. TRATAMENDU ANTIMIKROBIANOAREN BEHARRA**

Tratamenduari dagokionez, eztabaida nagusia tratatu edo ez tratatzean dago. Faringoamigdalitis bakterianoa antibiotikoekin tratatzea zalantzan jartzen dute haibat ikerketek. Izan ere, herrialde garatuetan faringoamigdalitis bakterianoak eragindako konplikazio supuratibo zein ez supuratiboek tasak txikiak dira. 2013an Spinks *et al.* autoreek antibiotikoen eragina aztertu zuten sintomen ebazpenan eta konplikazio supuratibo zein ez supuratiboek garapenean, eta, herrialde garatuetan konplikazio

supuratiboen eta ez supuratiboen tasak horren baxuak izanik (% 1,4 baino baxuagoak), antibiotikoterapiaren lehen helburua konplikazioak ekiditea baino gaixotasunaren iraupena laburtzea izango litzatekela ondorioztatu zuten (30–32). Ikerketan faringitis akutua aurkezten zuten 12.835 pazienteek parte hartu zuten, urte bete baino gazteagoak zirenetatik 50 urte artekorainokoak. Lortutako emaitzak **4. Taulan** taulan azaltzen dira.

**4. Taula. Antibiotikoen eragina sintomen eta konplikazio supuratibo zein ez supuratiboen gain.**

Sintomak	Konplikazio supuratiboak	Konplikazio ez supuratiboak
Eztarriko mina eta sukarra batzbeste 16 orduz murrizten dute. Antibiotikoaren preskripzioa goiztiarra izan behar da. 16 orduko murrizpena lortzeko tratatu beharreko paziente kopurua hirugarren egunean 6 den bitartean, zazpigarren egunerako 21 da.	Plazeboarekin alderatuta, antibiotikoa hartu zutenetan patologia lokalen intzidentzia hurrengo ehunekoetan jaitsi zen: - Abszesu periamigdalinoa: %85 - EOA: %66 - Sinusitis akutua: %50	Glomerulonefritis akututik babesteko joera erakutsi zuen arren, ez zen estatistikoki esanguratsua izan (kasu gutxiegi). Sukar erreumatiko akutuari dagokionez, antibiotikoek bi herenetan murriztu zuten.

Linder *et al.*-ek 2005. urtean Estatu Batuetan faringitis akutuaren maneiuaren inguruko ikerketa bat burutu zuten bi ospitaleetako 6.955 pazienteren datuekin. Argitaratu zuten antibiotikoak ez direla faringitis kasu arinetan (Adb. 0-2 kriterio Centor) sintomak arintzeko erabili behar. Kasu larriagoetan (adb. 3-4 kriterio Centor edota RADT positiboa), profesionalek onura ertain posiblearen (1-2 eguneko gaixotasunaren murrizpena) eta antibiotikoen erabileraren ondoriozko albo efektuen (erreakzio kaltegarriak, mikrobiotaren gaineko eragina, erresistentzia bakterianoa, medikalizazioa eta kostua) arteko balantza ezarri beharko luketela adierazten dute ere. Aurrekoaz gain, arrisku baxuko pazienteetan (sukar erreumatiko aurrekaririk gabeko pazienteetan adibidez) sukari erreumatiko akutua eta glomerulonefritis akutua prebenitzeko ez direla antibiotikoak erabili behar diote (18,27).

Beste ikerketa batzuk antibiotikoek A taldeko estreptokokoengatik infektatutako banakoen transmisioa (%35 inguruko transmisio tasa) 24 ordura murrizten dutela defendatzen dute, arrisku altuko pazienteak *S. pyogenes*-etik babestuz (33).

Azken urteetako gidetan preskripzio atzeratua deritzon tratamendu estrategia berria gomendatzen da. Kontrolatutako ikerketa batean ikusi zen metodo honen bitartez preskripzioen herena soilik erabili zela, antibiotikoen erabilera asko murriztuz konplikazioen igoerarik eragin gabe (31). Ikerketa batean momentuko antibiotikoterapiaren, antibiotikoen preskripzio atzeratuaren eta tratamenduaren abstentzioaren arteko konparaketa egin zen goiko arnas bideko infekzio akutuetan. Ez ziren hiru estrategien arteko desberdintasun esanguratsuak aurkitu konplikazioen maiztasunari dagokionez (34). 2014. urtean Little *et al.* –ek argitaratutako beste ikerketan preskripzio atzeratua jaso zuten taldekoek, momentuan antibiotikoa preskribatu zitzaizaienekin alderatuta, antibiotikoen erdia kontsumitu zutela eta %40 gutxiago itzuli zirela kontsultetara aurkitu zuten (32,35).

Antibiotikoen erabilerari dagokionez NICE-ren (National Institute for Health and Care Excellence) azken gida nahiko kontserbakorra da. Honen esanetan helburua kasuen jarraipen estu bat egitea da, sintomen kontrolari garrantzi handia emanez eta McIsaac-en 2 kriterio betetzen dituzten kasuetan preskripzio atzeratua bultzatuz. Neurri hauek ezarrita Erresuma batuan antibiotikoen preskripzioa %27-ra arte jaitsi zen (36,37).

García Vera *et al.* –ek 2017. urtean antigenoen test azkarrek antibiotikoen erabilerarengan duten eragina aztertu zuten. Iragarpen-eskala klinikoekin hautatutako paziente pediatrikoetan antigenoen test azkarrak erabiltzeak %42 batean gutxitu zuen antibiotikoen preskripzioa (%95eko konfidantza tarte, 37tik 48ra) (38). Aldi berean, Giraldez Garcia eta kolaboratzaileek 2011. urtean tratamendu estrategia ezberdinak alderatu zituzten koste-eraginkorrena zena aurkitzeko. Honetan, guztiak tratatzea, iragarpen eskalak soilik erabiltzea, denei test azkarrak egitea, denei hazkuntza egitea, test azkarrak eta hazkuntza konbinatzea eta azkenik iragarpen-eskala klinikoak eta test azkarrak konbinatzea konparatu ziren. Guzti hauen artean azkeneko konbinazioa izan zen errentagarriena 50,72€-ko kostu-eraginkortasun ratioarekin. Eraginkorragoa izatea erakutsi zuen bakarria hazkuntza izan zen, kostu altu baten ordainetan. Iragarpen-eskala klinikoaren zehaztasun diagnostikoa baxua den kasuetan antigenoen test azkarrak paziente guztiei burutzea bihurtzen da kostu efektibitate hoberena duen estrategia (39).

### 4.3. DIAGNOSTIKO AZKARRERAKO TESTAK

Azkeneko hamarkadetan *S. pyogenes* **antigenoen detekzio azkarreko test (RADT)** ugari garatu dira sentikortasun eta espezifikotasun tasa aldakorrekina. Hasiera batean test hauek latex aglutinazio teknikan oinarritu ziren; gaur egun ordea entzima immunoentsegu zein immunoentsegu optikoan oinarritzen dira. Test hauen emaitzen denbora tarte laburra da (5-10 minutu ingurukoa) (40,41). Gehienek %95 inguruko espezifikotasuna dute hazkuntzarekin alderatuta (balio tartera %89,7 - %99,4) (40); baita balio prediktibo negatibo altua ere, %93-97 bitartekoa (42,43). Sentikortasun tasak ordea %90 ingurukoak dira (balio tarte %71 - %98,5) (44) (**5. Taula**). Bestalde, RADTen eraginkortasuna lagina hartu eta froga burutzen duen pertsonaren esperientzi eta formakuntzaren araberakoa dela frogatu da, baita gaixoaren koadro klinikoaren araberakoa ere (45). **Azido nukleikoen amplifikazio test** azkarrak (NAAT: Nucleic Acid Amplification Test) ere garatu dira, zeinak RADT-ek baino sentikortasun eta espezifikotasun altuagoak erakutsi dituzten (%95,2-100; %91,3-100 hurrenez hurren). Gainera, azkeneko hamarkadan sortu diren NAATek RADTen antzeko denbora behar dute emaitzak emateko, 8-15 minutu inguru hain zuzen (46,47).

**5. Taula. *S. pyogenes* detektatzeko test azkarrak.** Test azkar mota eta bakoitzaren sentikortasun eta espezifikotasunak adierazten dira hazkuntzarekin alderatuta.

Froga	Sentikortasuna (%)	Espezifikotasuna (%)	Denbora (min)	Erreferentzia
<b>RADT</b>				
QuickVue In-line (Quidel)	73,9	86,8		(48)
	71	98,5		(49)
OIA Max (Biostar)	75,5	97,1		(50)
Acceava (Biostar)	94	-		(13)
OSOM (Genzyme)	98,5	99,4		(51)
QuickRead go (Orion)	80	73,3		(52)
BD Veritor system (Becton)	76,2	93,6		(46)
<b>NAAT</b>				
Cobas Liat	100	98,3	15	(47)
	100	97,4		(41)
Luminex Aries	95,2	100		
Cepheid Xpert Xpress	100	97,4		
Alere i	100	91,3	8	(46)

RADT: Rapid Antigen Detection Test; NAAT: Nucleic Acid Amplification Test.

#### 4.4. *S. pyogenes*-en AURKAKO TXERTOEN GARAPENA

Gaur egun oraindik ez dago *S. pyogenes*-en kontrako txerto eraginkorrik merkaturatuta. A taldeko estreptokokoen aurkako txertoen garapena 1940. urtean hasi zen, hildako bakterio osoak erabiliz. Txerto mota hauek oso reaktogenikoak ziren eta ez zuten infekziotik babesten (53). Hogei urte geroago bakterio zatiekin eta partzialki purifikatutako M antigenoarekin saiatu ziren, antzeko emaitzak lortuz. Gainera, ikusi zen M antigenoarekin txertatutako umeak sukar erreumatiko akutu gehiago pairatzen zutela kontrolekin alderatuta (54). Hori dela eta, 1978. urtean txertoen inguruko kontrobertsiak hauen garapenaren debekura eraman zuen AEBko FDAren aldetik. Debekuaren aurreko urteetan purifikazio metodo aurreratuagoi esker M proteina purifikatu eraginkorra lortu zen, zeinak gizakietan frogak egin eta gero immunogenizitate antigeno-espezifikoa erakutsi zuen (55,56).

Azken urteotan aurrerakuntza teknologikoei esker mota ezberdineko txertoak garatu dira, oraindik ere ikerketa faseetan daudenak. Txertoen garapenerako gehien erabili den antigenoa M proteina izan da, N- eta C- zatiak hain zuzen. Antigeno horretan oinarritutako txertoak dira garapen fase aurreratuenean daudenak. Erabilitako beste antigeno batzuk C5 peptidasa, karbohidrato estreptokokozikoa, fibronektina atxikipen proteinak, zisteina proteasak, exotoxina pirogenikoak eta piliak lirakeke (20–23). Orain arte garatutako txertoak, beraien izaera eta garapen fase mailaren arabera **6. Taulan** adierazten dira.

Taulan ikusten den bezala, fase aurreratuenean dauden txertoak M proteinan oinarritutakoak dira. M proteina antigeno oso immunogenikoa da gizakian immunitate tipo-espezifikoa indusitzen duelarik (70). A taldeko estreptokokoen M mota ezberdinak aurkezten dituzte, 240–tik gora deskribatu direlarik, hau txertoen garapenerako arazo bat delarik (71). Europan eta Amerikako Estatu Batuetan *emm* mota ohikoena *emm1* mota da, honen atzetik *emm28*, *emm89*, *emm77*, *emm3*, *emm12*, *emm4* dira, nahiz eta herrialdeen artean maiztasun aldakorra erakusten duten (72).

**6. Taula. A taldeko estreptokokoen txerto kandidatuen laburpena.**

Txerto mota	Fase preklinikoa	1. Fasea	2. Fasea	3. Fasea	Erreferentziak
<b>Karbohidratozkoak</b>					
A taldeko karbohidratoa	X				(57)
Aldatutako A taldeko karbohidratoa	X				(58)
<b>Osagai anitzekoak</b>					
GSK 3	X				(59)
Combo5	X				(60)
Spy7	X				(61)
5CP	X				(62)
TeeVax1-3 (63)	X				(63)
<b>M proteinan oinarritutakoak</b>					
M proteina purifikatua	X	X			(55,56)
HVR multibalentea (4, 6, 8)	X				(64,65)
HVR StreptAnova 30 balentea		X			(66)
HVR 26 balentea		X			(67)
StreptInCor	X				(22)
J8/J14/p145	X	X			(68)
HVR 10 balente - J14 10 konbinazioa	X				(69)

HVR: hypervariable region (N-terminala)

Fase klinikoetara pasa diren txertoak *emm* mota prebalente hauek estaltzen dituzte. StreptAnova™ txerto 30 balentea da horien artean gehien aztertutakoetako bat. Hau faringitisarekin eta infekzio inbasibo zein erreumatogenikoekin erlazionatzen diren 30 serotipo ohikoenen M proteinen eremu N-terminaleko peptidoz osatuta dago. 2020. urtean osatu zuten txertoaren lehenengo garapen fasea, immunogenizitate egokia sortuz, ehunetan gurutzatutako antigorputz errektiboen ebidentziarik gabe. 800 mikrogramoko txertoaren dosiak 30 seroaldaeretatik 28ren aurkako antigorputzen titulu altuak eragin zituen. Gainera, txertoak induzitutako antigorputzen bidezko opsonizazioa eta fagozitosi bidezko *S. pyogenes*-en heriotza aktibitatea behatu zen aukeratutako M moten aurka (66,73).

Gaur egun txertoen garapenerako dauden arazo nagusiak ikerketarako “animali modelo” ezegokiak, antigeno ituen aniztasun genetiko altua eta epidemiologia aldakorra eremu geografikoaren arabera, segurtasun betebeharrak eta komertziorako interes falta baliabide ekonomiko garrantzitsuenak dituzten herrialdeen aldetik dira (20,74).



## 5. EZTABAIDA

Faringoamigdalitisa lehen mailako arretan gehien ikusten den koadro klinikoetako bat da. Koadro honen eragile nagusia birusak izan arren helduen %10ean eta umeen %30ean A taldeko estreptokokoen sortua da. Koadro birala onbera eta automugatu den arren, bakterianoa konplikazio supuratibo zein ez supuratiboekin erlazionatzen da. Hauen artean garrantzitsuenetakoa sukar erreumatiko akutua da, mundu mailan urteko 500.000 milioi heriotza eragiten dituen (9,27,75).

A taldeko estreptokokoen eragindako faringoamigdalitisaren intzidentzia eta konplikazio potentzialak kontuan hartuta, garrantzitsua da gaixotasunaren prebentzio, diagnostiko eta tratamendu estandarizatu bat lortzea. Gaur egun ordea, oraindik ez dago adostasun unibertsalik faringoamigdalitis estreptokoziokoaren maneirako. Guztiak ebidentzia zientifikoan oinarrituta egon arren, nazioarteko gidalerroak oso desberdinak dira faringitis estreptokozikoaren diagnostikoa proba mikrobiologikoetan, algoritmo klinikoetan edo bien konbinazioan oinarritu behar den ezartzerako orduan (14). Horrela, faringitis akutua koadro benigno automugatu bezela ikusten duten herrialdeen gidek ez dute miaketa fisiko zein historia klinikoz besteko neurririk gomendatzen. Izan ere, orokorrean antibiotikoa tratamendu bezela kontenplatu ez dutenez ez dute iragarpen-eskala klinikoak, antigenoen detekzioarako test azkarren ez hazkuntzaren beharrik ikusten. Belgikan eta Herbehereetan esaterako oso kasu zehatzetan bakarrik planteatzen dute antibiotikoterapia (24–26). Bestalde, faringitis akutua konplikazio potentzialen iturri bezala ikusten duten herrialdeek jarrera kontserbakorrago bat aurkezten dute, diagnostiko etiologiko bat burutuz test azkarren zein hazkuntza bidez eta kasu positiboetan tratamendu antibiotikoa ezarriz. Honen adibide dira Amerikako Estatu Batuak, Frantzia eta Finlandia, non test azkarrak edota hazkuntza burutzen diren iragarpen-eskala klinikoak erabili gabe, honetan ere positiboak tratatzen direlarik. Kanadan hazkuntzak burutzen dira susmoa dagoen bakoitzean eta positiboak tratatzen dira. Erresuma Batuan iragarpen-eskala klinikoak besterik ez dira erabiltzen eta Centor 2 puntutik gorakoak tratatzen dira. Tarteko estrategia bat Eskozian burutzen da, non eskala klinikoak erabiltzen dira bakarrik eta ez da antibiotikorik pautatzen orokorrean (75,76).

Espainia mailan gidak McIsaac-en iragarpen-eskala klinikoaren bidezko filtro bat proposatzen du. Kasu honetan bi puntu edota balio altuagoetan test azkarrak burutu eta positiboak tratatzen dira. Jarrera hau Amerikako Estatu Batuetako ACP-ASIM gidekin bat dator; eta Giraldez Garcia et al autoreek argitaratutakoaren arabera, estrategia hau koste-efektibitate hobereana adierazten duena da (39).

Diagnostiko etiologikoa burutzeko hazkuntza mikrobiologikoa froga fidagarriena eta gold estandarra den arren, kontsultan bertan burutzea ezinezkoa da eta emaitzak 24 ordutik aurrera jasotzen dira. Hori dela eta azken hamarkadetan esfortzu handia egin da diagnostikorako test azkarrak garatzeko, kontsultan bertan diagnostiko etiologiko eta tratamendua behar den edo ez erabakitzeko (75). Hasiera batean garatutako antigenoen test azkarren arazo handiena beraien sentikortasun baxua zen, negatiboak hazkuntza bidez konfirmatzea komeni zelarik (37). Gaur egun ordea A taldeko estreptokokoen antigenoak detektatzeko test azkarren eskaintza altua dago merkatuan (41,46,48,52) eta sentikortasun tasa hauek hobetu dira, esaterako OSOM (Genzyme) eta Acceava (Biostar) test azkarren sentikortasun mailak %98,5 eta %94 direlarik hurrenez hurren (50,51). Beste ikerketa batean ikusi zen test hauen eraginkortasuna optimizatzeko beharrezkoa dela lagina formatutako langileek era egokian hartzea, faringeko atzeko paretan eta bi amigdaletan; frogatuz emaitzen aldakortasun hau hein batean lagina hartzeko teknikan dagoela (45). Test azkarren optimizazioaren harira, Vera C *et al.* –ek 2017. urtean egindako ikerketan ondorioztatu zuten iragarpen-eskala klinikoekin hautatutako adin pediatrikoko pazienteetan antigenoen test azkarrak aplikatuta antibiotikoen zentzuzko erabilera bultzatzen zela, hauen preskripzioa nabarmen jaitsiz (%42), hau antibiotikoekiko erresistentzien gaur egungo arazoari aurre egiteko estrategia egokia izanik (38).

Antigenoen test azkarrak baliabide eroso eta komenigarriak izan arren, profesional askok ez dituzte erabiltzen, hauek direlarik arrazoi nagusiak a) froga egiteko behar den denbora b) paziente zein gurasoek antibiotikoen errezeta preskribitzea espero izatea eta c) historia klinikoa eta azterketa fisikoa diagnostikoa burutzeko nahikoa izan direnaren pertzepzioa (15). Bestalde, test azkarren bidezko diagnostiko etiologikoak ez du kultiboak eskaintzan duen sentikortasun frogak burutzeko aukerarik ematen, hau arazo bat izan daitekeelarik makrolido bat erabili nahi izatekotan. Hazkuntzaren ondoren lortutako sentikortasun-datuei esker baita ere, eskualde batean dauden

erresistentzia tasak ezagutzen dira, hauek ezinbesteko datuak izanik tratamendu enpirikoen egokitasunerako, ez bakarrik faringoamigdalitis kasuetan, baizik eta *S. pyogenes*-ek eragindako infekzio guztietan ere.

Antigenoen test azkarrez gain, kontsultan bertan burutu daitezken azido nukleikoen amplifikazio testak garatu dira ere, sentikortasun eta espezifikotasun oso altukoak (%95,2-100; %91,3-100 hurrenez hurren) emaitzak zortzi minutu inguruan ematen dituztenak. Froga hauek azkarrak, erabiltzeko errezak eta merkeak direla frogatu da (47,77,78). Aldiz, froga hauen aplikazio anbulatorioaren inguruko ikerketa gutxi daude oraindik eta momentuz ez daude egungo gidetan sartuta, nahiz eta etorkizunerako tresna erabilgarria izango direla diruditen.

Badira antibiotikoterapia zalantzan jartzen duten ikerketak ere. Ikerketa hauen helburua da herrialde garatuetan, zeinetan konplikazioen tasa zein sukar erreumatikoaren prebalentzia baxua diren, antibiotikoterapiak ekar ditzakeen onurak aztertzea. Horretarako sintomatologiaren iraupena, konplikazio supuratiboak eta ez supuratiboak hartu dira kontuan (20). Sintomen erresoluzio denboran tratamenduak daukan eragina 2013. urtean Spinks *et al.*-ek egindako metaanalisiaren arabera 16 orduko murrizpena da. Konplikazio supuratiboen prebentzioari dagokionez, erdiko otitis akutu bat prebenitzeko tratatu beharreko paziente kopurua 200 ingurukoa dela ikusi zen. Zifra hauek zalantzan jartzen dute antibiotikoen erabilera helburu kliniko horretara zuzenduta (30). Konplikazioen prebentzioaz gain, antibiotikoen erabilerarekin lotuta dauden faktore gehiago kontuan hartu behar dira, esaterako, gehiegizko erabileraren ondoriozko erresistentzien garapena eta osasun sistemaren gain sortzen duen kostua. Erresistentziei dagokionez ez da ikusi penizilinaren gaineko erresistentziarik A taldeko estreptokokoetan baina bai dokumentatu dira, makrolidoekiko, zehazki eritromizinarekiko erresistentzia tasa oso altuak Europa hegoaldeko hainbat herrialdeetan iraganean. Bestalde antibiotikoterapia zentzuz ez erabiltzeak zeharka arnas bideko infekzioak eragiten dituzten beste patogenoetan erresistentziak garatzea ekar lezake (79,80).

Aurrekoa ikusita, gaur egun hainbat gidetan (adb. NICE) preskripzio atzeratua deritzon estrategia gomendatzen da prozesu infekzioso automugatuentzako, faringitis, otitis, sinusitis edo bronquiolitis kasuetarako esaterako. Preskripzio mota honek

konplikazioen garapena prebenitzen du, berehalako preskripzioarekin alderatuta antibiotikoen erabilera zein berriro kontsultara itzultzea nabarmenki gutxitzen direlarik (32,34). Antibiotikoen preskripzioa beraz automugatuak diren eta konplikazio nagusien mehatxurik aurkezten ez duten faringoamigdalitisa bezelako koadro klinikoetan erabiltzeko tresna izan liteke, pazienteei antibiotikoak ez direla beti erabili behar erakusteko ere balio dezakeena (81).

A taldeko estreptokokoek eragindako infekzioen prebentziorako etorkizunerako tresna bat beraien kontrako txertoak dira, nahiz eta gaur egun oraindik garapen fasean dauden. A taldeko estreptokokoek eragindako konplikaziorik larrienetakoa sukar erreumatikoa eta honen ondoriozko kardiopatia erreumatikoa dira. Mundu mailan urtero 233.000 heriotza eragiten ditu, gehienak garapen bidean dauden herrialdeetan (9). Garatutako herrialdeei dagokienez, txertoaren itua infekzio inbasibo eta faringitis kasuen aurka borrokatzea izango litzateke (20).

Txertoen modelo ezberdin asko daude garapen bidean, gehienak eta arrakastatsuenak orain arte M antigeno bakterianoan oinarritutakoak (56,66,73). Hauetako batzuk fase klinikoetara pasa dira eta gizakietan ere frogatu dira talde murriztuetan. Orain arteko emaitzek ez dute txertoaren ondoriozko erreakzio gurutzatu kaltegarriak erakutsi, A taldeko estreptokoko ohikoenen eta seroaldaera inbasiboen aurreko immunitatea eskaintzen dutelarik (22,63,66–69). Hala ere, M antigenoan oinarritutako txertoen arazo handienetako bat *S. pyogenes*-en *emm*-moten banaketa aldakorra da, toki guztietan eta luzaroan erabili ahal izango den txerto baten garapena zailduz (70,72). Txertoen garapena oztopatu duten beste arazo batzuk: “animali modelo” ezegokiak, segurtasun betebeharrak eta komertziorako interes falta baliabide ekonomiko garrantzitsuenak dituzten herrialdeen aldetik izan dira (20,74).

*S. pyogenes*-en *emm*-mota prebalenteenak hainbat herrialdeetan antzekoak diren arren denboran zehar beraien maiztasunean aldaketak edo klon berriak agertu daitezkeela dokumentatu da (79,83). Gipuzkoan egindako ikerketa baten arabera M proteinan oinarritutako txerto baten eraginkortasun potentziala momentuko eremu geografikoko *emm*-moten egoera epidemiologikoaren menpekoa dela ondorioztatu zen, ikerketa garaian 30 balentedun txertoaren inplementazioak zirkulazioan zeuden seroaldaeren %93,7a estaliko zituelarik (83). Izan ere, estaldura are handiagoa izan liteke 30

balentedun txertoak erreakzio gurutzatu bidez beste *emm*-moten aurkako antigorputzen sorkuntza ere induzitzen duelako (66). Beraz, *emm* prebalenteenak zein intereseakoak (seroaldaera inbasiboak, sukar erreumatikoarekin erlazionatzen direnak etab.) direnak konbinatzen dituen txertoak (30 balentea kasu) estaldura garrantzitsu bat lortu lezake, nahiz eta honen erabilgarritasuna herrialde garatuetan non *emm*-dibertsitatea altuagoa den oraindik gehiago ikertu beharko litzateke. Arazoari aurre egiteko, kontserbatutako epitopo batean oinarritutako txertoak garatzea izango litzateke egokiena, bere eraginkortasuna *emm* genotipo zirkulatzailen mende egon ez dadin.

## 6. ONDORIOAK

1. Faringoamigdalitis akutu bakterianoa oso prebalentea den arren ez dago bere maneiuaren inguruko adostasunik gaur egungo nazioarteko gidaren artean.
2. Kostu-efektibitate eta antibitiokoen erabilera murrizteari dagokionez iragarpen-eskala klinikoak gehi antigenoen detekziorako test azkarren erabilera barne hartzen dituen estrategia egokiena dela aurkitu da.
3. Diagnostikorako test azkarren barnean antigenoen detekziorako test azkarren sentikortasun eta espezifikotasun mailak gaur egun egokiak direla erakutsi da, nahiz eta hauek etorkizunean azido nukleikoen detekziorako testengatik ordezkatuak izan daitezkeen, azken hauek abantaila berdinak eta sentikortasun eta espezifikotasun hobeak aurkezten baitituzte.
4. Antibiotikoen erabilera beharrezkoa den edo ez aztertzeko, tokiko A taldeko estreptokokoek eragindako konplikazioen intzidentzia kontuan hartu beharko litzateke eta antibiotikoen ondoriozko erreakzio kaltegarri zein erresistentzietan balantzan jarri.
5. Oraindik txerto eskuragarriak egon ez arren, A taldeko estreptokokoaren aurkako txerto bat garatzea sukar erreumatikoaren intzidentzia altua den herrialdeetan baliabide bikaina izan daiteke, nahiz eta oraindik ere aurkezten dituen arazo nagusien artean itu-antigenoaren aldakortasuna egon.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Ryan Keeneth J, Ray C George. Sherris Medical Microbiology. 4.<sup>a</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2004.
2. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología Médica. 9.<sup>a</sup> ed. España: Elsevier; 2021.
3. Facklam R. What Happened to the Streptococci: Overview of Taxonomic and Nomenclature Changes. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(4):613-30.
4. Lepoutre A, Doloy A, Bidet P, Leblond A, Perrocheau A, Bingen E, et al. Epidemiology of Invasive Streptococcus pyogenes Infections in France in 2007. *J Clin Microbiol.* 2011;49(12):4094-100.
5. Kanwal S, Vaitla P. Streptococcus Pyogenes. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [consulta 2022/12/05]. Eskuragarri: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554528/>
6. Ibrahim J, Eisen JA, Jospin G, Coil DA, Khazen G, Tokajian S. Genome Analysis of Streptococcus pyogenes Associated with Pharyngitis and Skin Infections. *PLoS ONE.* 2016;11(12):e0168177.
7. Montes M, María García-Arenzana J. Género Streptococcus: una revisión práctica para el laboratorio de microbiología. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* octubre de 2007;25:14-20.
8. Cunningham MW. Pathogenesis of Group A Streptococcal Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(3):470-511.
9. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(11):685-94.
10. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;18 Suppl 1:1-28.
11. Pfoh E, Wessels MR, Goldmann D, Lee GM. Burden and economic cost of group A streptococcal pharyngitis. *Pediatrics.* 2008;121(2):229-34.
12. Anjos LMM, Marcondes MB, Lima MF, Mondelli AL, Okoshi MP. Streptococcal acute pharyngitis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014;47(4):409-13.
13. Nakhoul GN, Hickner J. Management of Adults with Acute Streptococcal Pharyngitis: Minimal Value for Backup Strep Testing and Overuse of Antibiotics. *J Gen Intern Med.* 2013;28(6):830-4.

14. 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(1):48-58.
15. Pulcini C, Pauvif L, Paraponaris A, Verger P, Ventelou B. Perceptions and attitudes of French general practitioners towards rapid antigen diagnostic tests in acute pharyngitis using a randomized case vignette study. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(6):1540-6.
16. Piñeiro Pérez R, Álvez González F, Baquero-Artigao F, Cruz Cañete M, de la Flor I Bru J, Fernández Landaluce A, et al. [Faringoamigdalitis akutuaren diagnostiko eta tratamendua]. *An Pediatr*. 2020;93(3):206.e1-206.e8.
17. van Driel ML, De Sutter AIM, Keber N, Habraken H, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD004406.
18. Linder JA, Bates DW, Lee GM, Finkelstein JA. Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA*. 2005;294(18):2315-22.
19. Urkin J, Allenbogen M, Friger M, Vinker S, Reuveni H, Elahayani A. Acute pharyngitis: low adherence to guidelines highlights need for greater flexibility in managing paediatric cases. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2013;102(11):1075-80.
20. Dale JB, Walker MJ. Update on Group A Streptococcal Vaccine Development. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(3):244-50.
21. Tanz RR, Shulman ST. Antimicrobial Stewardship: A Potentially Important Benefit of a Group A Streptococcus Vaccine in Areas With Low Rates of Acute Rheumatic Fever. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021;73(1):e59-61.
22. Guilherme L, Ferreira FM, Köhler KF, Postol E, Kalil J. A vaccine against *Streptococcus pyogenes*: the potential to prevent rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2013;13(1):1-4.
23. Aslam S, Ashfaq UA, Zia T, Aslam N, Alrumaihi F, Shahid F, et al. Proteome based mapping and reverse vaccinology techniques to contrive multi-epitope based subunit vaccine (MEBSV) against *Streptococcus pyogenes*. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2022;100:105259.
24. Health M of. BC Guidelines - Province of British Columbia [Internet]. Province of British Columbia; [konsulta 2023/04/22]. Eskuragarri: <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines>
25. Management of sore throat and indications for tonsillectomy [Internet]. SIGN. [konsulta 2023/04/22]. Eskuragarri: <https://testing36.scot.nhs.uk>

26. Overview | Sore throat (acute): antimicrobial prescribing | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2018 [konsulta 2023/04/22]. Eskuragarri: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84>
27. Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, Hoffman JR, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med.* 2001;134(6):506-8.
28. Algoritmos AEPap [Internet]. [konsulta 2023/02/21]. Eskuragarri: <https://algoritmos.aepap.org/index.php>
29. Guia\_Antibiotico\_Pediatria.pdf [Internet]. [konsulta 2023/04/22]. Eskuragarri: [https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd\\_publicaciones/es\\_hdon/adjuntos/Guia\\_Antibiotico\\_Pediatria.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd_publicaciones/es_hdon/adjuntos/Guia_Antibiotico_Pediatria.pdf)
30. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11):CD000023.
31. Krüger K, Töpfner N, Berner R, Windfuhr J, Oltrogge JH, Guideline group. Clinical Practice Guideline: Sore Throat. *Dtsch Arzteblatt Int.* 2021;118(11):188-94.
32. Little P, Stuart B, Hobbs FDR, Butler CC, Hay AD, Delaney B, et al. Antibiotic prescription strategies for acute sore throat: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(3):213-9.
33. Langlois DM, Andreae M. Group A streptococcal infections. *Pediatr Rev.* 2011;32(10):423-9; quiz 430.
34. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):CD004417.
35. Cots JM, Alós JI, Bárcena M, Boleda X, Cañada JL, Gómez N, et al. Recomendaciones para el manejo de la faringoamigdalitis aguda del adulto. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2015;66(3):159-70.
36. Dumkow LE, Axford KL, Suda KJ, Draper HM, Brandt KL. Impact of a stewardship-focused culture follow-up initiative on the treatment of pharyngitis in the emergency department and urgent care settings. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;92(2):136-42.
37. Sykes EA, Wu V, Beyea MM, Simpson MTW, Beyea JA. Pharyngitis: Approach to diagnosis and treatment. *Can Fam Physician Med Fam Can.* 2020;66(4):251-7.
38. Test rápido de detección de antígeno estreptocócico en faringoamigdalitis: impacto sobre el uso de antibióticos - SEPEAP [Internet]. 2018 [konsulta 2023/04/22]. Eskuragarri: <https://sepeap.org/test-rapido-de-deteccion-de->



antigeno-estreptococico-en-faringoamigdalitis-impacto-sobre-el-uso-de-antibioticos/.

39. Giraldez-Garcia C, Rubio B, Gallegos-Braun JF, Imaz I, Gonzalez-Enriquez J, Sarria-Santamera A. Diagnosis and management of acute pharyngitis in a paediatric population: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Pediatr.* 2011;170(8):1059-67.
40. Gerber MA, Shulman ST. Rapid Diagnosis of Pharyngitis Caused by Group A Streptococci. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(3):571-80.
41. Parker KG, Gandra S, Matushek S, Beavis KG, Tesic V, Charnot-Katsikas A. Comparison of 3 Nucleic Acid Amplification Tests and a Rapid Antigen Test with Culture for the Detection of Group A Streptococci from Throat Swabs. *J Appl Lab Med.* 2019;4(2):164-9.
42. Forward KR, Haldane D, Webster D, Mills C, Brine C, Aylward D. A comparison between the Strep A Rapid Test Device and conventional culture for the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2006;17(4):221-3.
43. Chapin KC, Blake P, Wilson CD. Performance Characteristics and Utilization of Rapid Antigen Test, DNA Probe, and Culture for Detection of Group A Streptococci in an Acute Care Clinic. *J Clin Microbiol.* 2002;40(11):4207-10.
44. Tanz RR, Gerber MA, Kabat W, Rippe J, Seshadri R, Shulman ST. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. *Pediatrics.* 2009;123(2):437-44.
45. Fox JW, Cohen DM, Marcon MJ, Cotton WH, Bonsu BK. Performance of Rapid Streptococcal Antigen Testing Varies by Personnel. *J Clin Microbiol.* 2006;44(11):3918-22.
46. Berry GJ, Miller CR, Prats MM, Marquez C, Oladipo OO, Loeffelholz MJ, et al. Comparison of the Alere i Strep A Test and the BD Veritor System in the Detection of Group A Streptococcus and the Hypothetical Impact of Results on Antibiotic Utilization. *J Clin Microbiol.* 2018;56(3):e01310-17.
47. Uhl JR, Patel R. Fifteen-Minute Detection of Streptococcus pyogenes in Throat Swabs by Use of a Commercially Available Point-of-Care PCR Assay. *J Clin Microbiol.* 2016;54(3):815.
48. Nerbrand C, Jasir A, Schalén C. Are current rapid detection tests for Group A Streptococci sensitive enough? Evaluation of 2 commercial kits. *Scand J Infect Dis.* 2002;34(11):797-9.
49. Enright K, Kalima P, Taheri S. Should a near-patient test be part of the management of pharyngitis in the pediatric emergency department? *Pediatr Emerg Care.* 2011;27(12):1148-50.

50. Giesecker KE, Mackenzie T, Roe MH, Todd JK. Comparison of two rapid *Streptococcus pyogenes* diagnostic tests with a rigorous culture standard. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(10):922-7.
51. Rogo T, Schwartz RH, Ascher DP. Comparison of the Inverness Medical Acceava Strep A test with the Genzyme OSOM and Quidel QuickVue Strep A tests. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011;50(4):294-6.
52. Azrad M, Danilov E, Goshen S, Nitzan O, Peretz A. Detection of group a *Streptococcus* in pharyngitis by two rapid tests: comparison of the BD Veritor™ and the QuikRead go® Strep A. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2019;38(6):1179-85.
53. Potter EV, Stollerman GH, Siegel AC. Recall of type specific antibodies in man by injections of streptococcal cell walls. *J Clin Invest*. 1962;41(2):301-10.
54. Massell BF, Honikman LH, Amezcua J. Rheumatic fever following streptococcal vaccination. Report of three cases. *JAMA*. 1969;207(6):1115-9.
55. Polly SM, Waldman RH, High P, Wittner MK, Dorfman A. Protective studies with a group A streptococcal M protein vaccine. II. Challenge of volunteers after local immunization in the upper respiratory tract. *J Infect Dis*. 1975;131(3):217-24.
56. Fox EN, Waldman RH, Wittner MK, Mauceri AA, Dorfman A. Protective study with a group A streptococcal M protein vaccine. Infectivity challenge of human volunteers. *J Clin Invest*. 1973;52(8):1885-92.
57. Sabharwal H, Michon F, Nelson D, Dong W, Fuchs K, Manjarrez RC, et al. Group A streptococcus (GAS) carbohydrate as an immunogen for protection against GAS infection. *J Infect Dis*. 1 de 2006;193(1):129-35.
58. van Sorge NM, Cole JN, Kuipers K, Henningham A, Aziz RK, Kasirer-Friede A, et al. The Classical Lancefield Antigen of Group A *Streptococcus* is a Virulence Determinant with Implications for Vaccine Design. *Cell Host Microbe*. 2014;15(6):729-40.
59. Bensi G, Mora M, Tuscano G, Biagini M, Chiarot E, Bombaci M, et al. Multi High-Throughput Approach for Highly Selective Identification of Vaccine Candidates: the Group A *Streptococcus* Case. *Mol Cell Proteomics MCP*. 2012;11(6):M111.015693.
60. Rivera-Hernandez T, Pandey M, Henningham A, Cole J, Choudhury B, Cork AJ, et al. Differing Efficacies of Lead Group A *Streptococcal* Vaccine Candidates and Full-Length M Protein in Cutaneous and Invasive Disease Models. *mBio*. 2016;7(3):e00618-16.
61. Reglinski M, Gierula M, Lynskey NN, Edwards RJ, Sriskandan S. Identification of the *Streptococcus pyogenes* surface antigens recognised by pooled human immunoglobulin. *Sci Rep*. 2015;5:15825.

62. Bi S, Xu M, Zhou Y, Xing X, Shen A, Wang B. A Multicomponent Vaccine Provides Immunity against Local and Systemic Infections by Group A Streptococcus across Serotypes. *mBio*. 2019;10(6):e02600-19.
63. Loh JMS, Rivera-Hernandez T, McGregor R, Khemlani AHJ, Tay ML, Cork AJ, et al. A multivalent T-antigen-based vaccine for Group A Streptococcus. *Sci Rep*. 2021;11:4353.
64. Dale JB, Chiang EY, Lederer JW. Recombinant tetravalent group A streptococcal M protein vaccine. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1993;151(4):2188-94.
65. Dale JB, Simmons M, Chiang EC, Chiang EY. Recombinant, octavalent group A streptococcal M protein vaccine. *Vaccine*. 1996;14(10):944-8.
66. Dale JB, Penfound TA, Chiang EY, Walton WJ. New 30-Valent M Protein-Based Vaccine Evokes Cross-Opsonic Antibodies Against Non-Vaccine Serotypes of Group A Streptococci. *Vaccine*. 2011;29(46):8175-8.
67. Hu MC, Walls MA, Stroop SD, Reddish MA, Beall B, Dale JB. Immunogenicity of a 26-Valent Group A Streptococcal Vaccine. *Infect Immun*. 2002;70(4):2171-7.
68. Batzloff MR, Hartas J, Zeng W, Jackson DC, Good MF. Intranasal vaccination with a lipopeptide containing a conformationally constrained conserved minimal peptide, a universal T cell epitope, and a self-adjuvanting lipid protects mice from group A streptococcus challenge and reduces throat colonization. *J Infect Dis*. 2006;194(3):325-30.
69. Xu Z, Rivera-Hernandez T, Chatterjee O, Walker MJ, Moyle PM. Semisynthetic, self-adjuvanting vaccine development: Efficient, site-specific sortase A-mediated conjugation of Toll-like receptor 2 ligand FSL-1 to recombinant protein antigens under native conditions and application to a model group A streptococcal vaccine. *J Control Release Off J Control Release Soc*. 2020;317:96-108.
70. Li Y, Rivers J, Mathis S, Li Z, Velusamy S, Nanduri SA, et al. Genomic Surveillance of Streptococcus pyogenes Strains Causing Invasive Disease, United States, 2016–2017. *Front Microbiol*. 2020;11:1547.
71. Bessen DE, Smeesters PR, Beall BW. Molecular Epidemiology, Ecology, and Evolution of Group A Streptococci. *Microbiol Spectr*. 2018;6(5).
72. Gherardi G, Vitali LA, Creti R. Prevalent emm Types among Invasive GAS in Europe and North America since Year 2000. *Front Public Health*. 2018;6:59.
73. Pastural É, McNeil SA, MacKinnon-Cameron D, Ye L, Langley JM, Stewart R, et al. Safety and immunogenicity of a 30-valent M protein-based group a streptococcal vaccine in healthy adult volunteers: A randomized, controlled phase I study. *Vaccine*. 2020;38(6):1384-92.

74. Vekemans J, Gouvea-Reis F, Kim JH, Excler JL, Smeesters PR, O'Brien KL, et al. The Path to Group A Streptococcus Vaccines: World Health Organization Research and Development Technology Roadmap and Preferred Product Characteristics. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2019;69(5):877-83.
75. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2012;55(10):e86-102.
76. Luo R, Sickler J, Vahidnia F, Lee YC, Frogner B, Thompson M. Diagnosis and Management of Group a Streptococcal Pharyngitis in the United States, 2011–2015. *BMC Infect Dis.* 2019;19:193.
77. Toptan H, Agel E, Sagcan H, Ertunc YM, Elmas B, Koroglu M, et al. Rapid Molecular Diagnosis of Group A Streptococcus with a Novel Loop Mediated Isothermal Amplification Method. *Clin Lab.* 2022;68(8).
78. Bilir SP, Kruger E, Faller M, Munakata J, Karichu JK, Sickler J, et al. US cost-effectiveness and budget impact of point-of-care NAAT for streptococcus. *Am J Manag Care.* 2021;27(5):e157-63.
79. Silva-Costa C, Ramirez M, Melo-Cristino J, Portuguese Group for Study of Streptococcal Infections. Declining macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* in Portugal (2007-13) was accompanied by continuous clonal changes. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(10):2729-33.
80. Rafei R, Al Iaali R, Osman M, Dabboussi F, Hamze M. A global snapshot on the prevalent macrolide-resistant emm types of Group A Streptococcus worldwide, their phenotypes and their resistance marker genotypes during the last two decades: A systematic review. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* 2022;99:105258.
81. INFAC\_Vol\_19\_n\_10.pdf [Internet]. [konsulta 2023/04/22]. Eskuragarri: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2011/eu\\_def/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_19\\_n\\_10.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2011/eu_def/adjuntos/INFAC_Vol_19_n_10.pdf)
82. Mustafa Z, Ghaffari M. Diagnostic Methods, Clinical Guidelines, and Antibiotic Treatment for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Narrative Review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:563627.
83. Tamayo E, Montes M, García-Arenzana JM, Pérez-Trallero E. *Streptococcus pyogenes* emm-types in northern Spain; population dynamics over a 7-year period. *J Infect.* 2014;68(1):50-7.