

Original

Epidemiología de la infección estreptocócica faríngea en un área de salud

C. OCHOA SANGRADOR*, M.F. BREZMES VALDIVIESO**, L. LÓPEZ-URRUTIA LORENTE**,
M.N. GUTIÉRREZ ZUFIAURREZ**, M.V. BARAJAS SÁNCHEZ*, A.F. BAJO DELGADO*

*Servicio de Pediatría. **Servicio de Microbiología. Hospital Virgen de la Concha. Zamora

RESUMEN

Objetivos: describir la evolución de la infección faríngea por *Streptococcus pyogenes* en un área de salud. Valorar el riesgo en función de la edad y época del año, así como la tendencia de la resistencia a antimicrobianos.

Material y métodos: estudio descriptivo de 4.773 cultivos faríngeos procedentes de pacientes pediátricos (< 15 años) procesados desde enero de 1995 hasta septiembre de 2005 en el laboratorio de Microbiología del Hospital Virgen de la Concha, de Zamora. Comparación del porcentaje de aislamientos de *S. pyogenes* por grupos de edad y mes del año en 745 muestras procedentes de atención primaria en los 2 últimos años. Análisis de la tendencia de resistencia a penicilina, eritromicina y clindamicina de todos los aislamientos.

Resultados: analizamos 4.773 cultivos faríngeos en los que se aislaron 791 cepas de *S. pyogenes* (16,5%). De los 745 cultivos procedentes de primaria (media de edad: 5,8 años) desde julio de 2003, se aisló *S. pyogenes* en 158 muestras (21,2%; IC 95%: 18,2-24,2). El porcentaje de aislamientos para los menores de 3 años fue del 6,8% (menores de 2 años: 1,8%). No encontramos diferencias por meses. Ninguna cepa era resistente a penicilina, mientras que a eritromicina lo eran el 34,2% (IC 95%: 30,8-37,6) y a clindamicina el 5,09%

(IC 95%: 3,4-6,7). En los últimos años hay una tendencia a la disminución de la resistencia a eritromicina ($p = 0,042$) y al aumento de la resistencia a clindamicina ($p = 0,0013$).

Conclusiones: el aislamiento de *S. pyogenes* en cultivos faríngeos es poco frecuente, especialmente en menores de 3 años, por lo que en este grupo de edad el tratamiento antibiótico empírico no parece justificado en ausencia de confirmación microbiológica. Tenemos un alto porcentaje de resistencia a macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono, aunque con tendencia a su recuperación; este alto porcentaje de resistencia sigue desaconsejando su uso empírico.

Palabras clave: faringitis; amigdalitis; *Streptococcus pyogenes*; resistencia a antimicrobianos.

ABSTRACT

Objectives: To describe the evolution of the pharyngeal infection by *Streptococcus pyogenes* in a health area. To value the risk based on the age and on the time of the year, as well as the tendency of antimicrobial resistance.

Methods: descriptive study of 4,773 pharyngeal cultures belonging to pediatric patients (< 15 years), realized from January of 1995 to September of 2005 in the Labora-

Correspondencia: Dr. Carlos Ochoa Sangrador. Unidad de Investigación. Hospital Virgen de la Concha. Avda. Requejo 35. 49029 Zamora.

Correo electrónico: cochoas@meditex.es

Recibido: diciembre 2005. Aceptado: diciembre 2005

© 2006 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.1/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

tory of Microbiology of the Hospital Virgen de la Concha of Zamora. Comparison of the percentage of isolations of *S. pyogenes* by groups of age and month of the year in 745 samples received from primary health care setting in the last two years. Analysis of the tendency of resistance to penicillin, erythromycin and clindamycin of all the isolations.

Results: in total, 4,773 pharyngeal cultures were analyzed, in which 791 strains of *S. pyogenes* were isolated (16.5%). Of the 745 cultures received from primary care (average age: 5.8 years) from July of 2003, *S. pyogenes* was isolated in 158 samples (21.2%; 95%CI: 18.2-24.2). The percentage of isolations for the younger than 3 years was 6.8% (younger than 2 years: 1.8%). We did not find differences per months. No strain was resistant to penicillin, whereas 34.2% (95%CI: 30.8-37.6) were to erythromycin and 5.09% (95%CI: 3.4-6.7) to clindamycin. In the last years there is a tendency to the diminution of the resistance to erythromycin ($p = 0.042$) and to the increase of the resistance to clindamycin ($p = 0.0013$).

Conclusions: the isolation of *S. pyogenes* in pharyngeal cultures is little frequent, mainly in younger than 3 years, reason why in this group of age the empirical antibiotic treatment does not seem justifiable, in absence of microbiological confirmation. We have a high percentage of resistance to macrolides of 14 and 15 atoms of carbon, although with tendency to its recovery; this high percentage of resistance continues advising against its empirical use.

Key words: pharyngitis; tonsillitis; *Streptococcus pyogenes*; drug resistance microbial.

INTRODUCCIÓN

La faringoamigdalitis aguda (FA) es una de las enfermedades más frecuentes en la infancia, motiva numerosas consultas médicas y ocasiona una gran parte de las prescripciones antibióticas en la edad pediátrica^(1,2). Aunque la mayoría de las faringoamigdalitis son de etiología vírica⁽³⁾, son las faringoamigdalitis causadas por estreptococo del grupo A las que requieren una atención especial por las implicaciones prácticas que conllevan su diagnóstico y tratamiento. Generalmente, se recomienda el tratamiento antibiótico en las FA estreptocócicas fundamentalmente para prevenir sus complicaciones, pero también para acortar su

curso clínico y contagiosidad^(4,5). Si tenemos en cuenta que éstas sólo representan un pequeño porcentaje de todas las faringoamigdalitis⁽⁶⁻⁹⁾, comprenderemos la gran importancia de realizar un diagnóstico etiológico certero para no utilizar innecesariamente antibióticos en el resto, con consecuencias negativas, como emergencia de bacterias resistentes, alergias, intolerancias e incremento de costes^(10,11).

En nuestro país, es excepcional la realización de estudios microbiológicos, prescribiéndose antibióticos a más del 80% de los pacientes⁽¹²⁾. La elección del tratamiento antibiótico por parte de los médicos se basa en un diagnóstico de presunción, en el que tiene lugar una particular interpretación de datos clínicos y epidemiológicos^(13,14), cuya validez ha sido cuestionada. En la decisión empírica de prescribir antibióticos tiene especial importancia la estimación del riesgo de infección estreptocócica. Por ello interesa conocer su epidemiología, así como el patrón de resistencia que muestra a los antibióticos habitualmente seleccionados para su tratamiento.

Con el objetivo de aportar información epidemiológica de interés para el tratamiento de las FA, revisamos los cultivos realizados sobre frotis faríngeos para la búsqueda de *Streptococcus pyogenes* en pacientes pediátricos del Área de Salud de Zamora en la última década.

MÉTODOS

El Laboratorio de Microbiología del Hospital Virgen de la Concha es el laboratorio de referencia del área de salud de Zamora. En él se procesan todas las muestras hospitalarias (pacientes hospitalizados y de consultas externas) y de atención primaria de la sanidad pública del área. Su sistema de información cuenta con datos de edad, sexo y procedencia de los pacientes cuyas muestras son procesadas, así como de los resultados obtenidos, incluido su patrón de sensibilidad a antimicrobianos. Aunque todas las muestras procedentes de atención primaria se procesaban en el laboratorio, las muestras con resultado negativo no se registraron en el sistema informático hasta junio de 2003.

Todos los exudados faríngeos se sembraron en agar triplicasa soja con 5% de sangre de cordero. Para la identificación se tuvieron en cuenta la morfología y producción de

beta-hemólisis de la colonia, prueba de catalasa negativa, sensibilidad a bacitracina (0,04 U) o prueba de PYR (pyrrolidonyl- β -naphthyl-amida) positiva y presencia del antígeno A de Lancefield (Slidex Strepto-Kit[®], Biomerieux)⁽¹⁵⁾.

El estudio de sensibilidad a antibióticos se realizó por el método de difusión en agar (Kirby-Bauer) según recomendaciones del NCCLS⁽¹⁶⁾. Se utilizó medio Mueller-Hinton suplementado con un 5% de sangre de cordero y las placas se incubaron a 35° C, 20-24 horas en atmósfera del 5% de CO₂. Los antibióticos probados fueron penicilina (10 U), eritromicina (15 μ g), azitromicina (15 μ g) y clindamicina (2 μ g). Para la identificación de fenotipos de resistencia a macrólidos y clindamicina se aplicaron los criterios de Seppälä y cols.⁽¹⁷⁾.

Revisamos todos los cultivos faríngeos procesados en nuestro laboratorio desde enero de 1995 hasta septiembre de 2005 (ambos incluidos). Seleccionamos a los pacientes de edad menor de 15 años, analizando su procedencia y resultado. Para describir la evolución del patrón de resistencia analizamos la sensibilidad a penicilina, eritromicina y clindamicina de los *S. pyogenes* aislados por años. La sensibilidad a azitromicina también fue analizada aunque no se detalló por ser equivalente a la de eritromicina. Agrupamos los años por períodos para simplificar el análisis de tendencias.

Para describir el riesgo de infección faríngea estreptocócica seleccionamos los cultivos faríngeos remitidos desde atención primaria desde julio de 2003 a septiembre de 2005 (ambos incluidos), comparando el porcentaje de positivos por grupos de edad y mes del año. Seleccionamos estas dos variables por formar parte de distintos modelos predictivos de infección estreptocócica. Categorizamos la edad utilizando como puntos de corte los 2 y 3 años, y los meses del año según estaciones naturales. Asimismo, categorizamos ambas variables según el modelo predictivo de Breese y cols.⁽¹⁸⁾.

Análisis estadístico

Calculamos las frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas y las medidas de tendencia de las cuantitativas. Estimamos los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) de las principales medidas. Contrastamos las variaciones de frecuencias mediante test de la ji al cuadrado y pruebas exactas. Procesamos todos los datos con SPSS para Windows v. 11.5.1 y Epidat v 3.0.

RESULTADOS

Analizamos 4.773 cultivos faríngeos de pacientes menores de 15 años (3.137 procedentes de pacientes hospitalizados, 1.016 de atención primaria y 620 de consultas externas hospitalarias), en los que se aislaron 791 cepas de *S. pyogenes* (16,5%).

Desde julio de 2003 a septiembre de 2005 se procesaron 745 cultivos de pacientes pediátricos procedentes de atención primaria, con un porcentaje de varones del 53,6% (399) y una media de edad de 5,8 años (IC 95%: 5,6-6,1; rango: 0-14). Se aisló *S. pyogenes* en 158 muestras (21,2%; IC 95%: 18,2-24,2) y otros microorganismos en 7 muestras (estreptococos de los grupos C o G). Encontramos importantes diferencias en función de la edad, siendo positivas el 6,8% (IC 95%: 2,1-11,4) de las muestras de menores de 3 años (en menores de 2 años un 1,6%; IC 95%: 0,04-8,6) y el 22,4% (IC 95%: 22,2-29,3) de las de 3 años o mayores. En la Tabla I se detalla la distribución por grupos de edad y mes del año según diferentes opciones de categorización.

En la Figura 1 se representa la tendencia en la sensibilidad a penicilina, eritromicina y clindamicina de 791 cepas de *S. pyogenes* aisladas desde 1995 a 2005, agrupadas por períodos de 3-4 años. Puede observarse la ausencia de resistencia a penicilina, un alto porcentaje de resistencia a eritromicina (34,2%; IC 95%: 30,8-37,6) con tendencia significativa a la recuperación en los últimos años ($p = 0,042$) y un discreto aumento de la resistencia a clindamicina ($p = 0,0013$) que todavía se mantiene en porcentajes bajos (5,09%; IC 95%: 3,4-6,7). El 86,4% de las cepas resistentes a eritromicina son sensibles a clindamicina (fenotipo M de resistencia).

DISCUSIÓN

En nuestro país, en diversas series de pacientes menores de 14 años con faringoamigdalitis, atendidos en el medio extrahospitalario o en servicios de urgencias hospitalarios, se ha encontrado *S. pyogenes* en aproximadamente un 25% de las muestras^(7,9). Nuestros resultados se encuentran un poco por debajo de lo observado en dichos estudios (21,2%; IC 95%: 18,2-24,2), probablemente por incluir un alto porcentaje de niños pequeños. Por otra parte, al carecer en nuestro estudio de datos clínicos de las muestras analizadas, no podemos descartar la existencia de sesgos de selección.

TABLA I. DISTRIBUCIÓN DE RESULTADOS DE 745 CULTIVOS FARÍNGEOS PEDIÁTRICOS PROCEDENTES DE ATENCIÓN PRIMARIA DESDE JULIO DE 2003 A SEPTIEMBRE DE 2005

| Variable | Negativos | % | Positivos | % |
|--|-----------|-------|-----------|-------|
| Edad (p < 0,001) | | | | |
| Menor de 3 años | 61 | 93,2% | 9 | 6,8% |
| Mayor o igual a 3 años | 455 | 74,2% | 158 | 25,8% |
| Grupos de edad (según Breese ¹⁸) (p<0,001) | | | | |
| 5-10 años | 232 | 70,5% | 97 | 29,5% |
| 4 años y de 11 a 14 | 155 | 76,4% | 48 | 23,6% |
| 3 años o 15 años | 68 | 84,0% | 13 | 16,0% |
| Menor de 3 años | 123 | 93,2% | 9 | 6,8% |
| Mes del año (por estaciones) (p = 0,239) | | | | |
| Enero-marzo | 130 | 82,8% | 27 | 17,2% |
| Abril-junio | 155 | 74,2% | 54 | 25,8% |
| Julio-septiembre | 150 | 78,5% | 41 | 21,5% |
| Octubre-diciembre | 143 | 76,1% | 45 | 23,9% |
| Mes del año (según Breese ¹⁸) (p = 0,069) | | | | |
| Febrero, marzo y abril | 154 | 83,7% | 30 | 16,3% |
| Enero, diciembre y mayo | 113 | 72,4% | 43 | 27,6% |
| Junio, octubre y noviembre | 161 | 75,2% | 53 | 24,8% |
| Julio, agosto y septiembre | 150 | 78,5% | 41 | 21,5% |

Un hecho que condiciona en gran manera la interpretación del porcentaje de infección estreptocócica encontrado en todos los trabajos es que incluyen los aislamientos que corresponden a sujetos portadores sanos. En un estudio realizado mediante cultivo faríngeo en 1.082 escolares sanos del área de Bilbao, se encontró estreptococo del grupo A en el 11,25 %⁽¹⁹⁾. Otro estudio sobre 1.002 escolares de 4 a 15 años de Las Palmas de Gran Canaria, mostró una prevalencia de portadores de estreptococo del grupo A menor (6%), pero mayor de estreptococos de los grupos B y C (11 y 13,5%)⁽²⁰⁾.

La mayoría de las faringoamigdalitis están producidas por diversos virus, como adenovirus, Epstein-Barr, Coxsackie, rinovirus, coronavirus, influenza y parainfluenza, y no precisan, por tanto, tratamiento antibiótico⁽³⁾. Entre las faringoamigdalitis de etiología bacteriana el principal agente causal es *S. pyogenes* (estreptococo beta-hemolítico del grupo A). Otros agentes etiológicos mucho menos frecuentes son los estreptococos de los grupos C y G, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Arca-nobacterium haemolyticum*⁽²¹⁾. Sin embargo son las FA producidas por estreptococo del grupo A las que nos interesan

principalmente, por las implicaciones prácticas que conllevan su, diagnóstico y tratamiento. Interesa especialmente prevenir las complicaciones supurativas como otitis media, sinusitis, adenitis cervical o absceso periamigdalino; las complicaciones no supurativas, como la fiebre reumática aguda o la glomerulonefritis aguda^(22,23), y las complicaciones sistémicas como la sepsis y el síndrome de *shock* tóxico estreptocócico. Además, el tratamiento antibiótico conduce a una más rápida resolución de los síntomas de la enfermedad⁽²²⁾, con disminución del periodo de contagiosidad, propiciando una más temprana incorporación del niño al colegio o a la guardería.

Varios esquemas se han desarrollado para mejorar la habilidad de predecir qué pacientes tendrán FA por estreptococo del grupo A, mediante puntuaciones sobre hallazgos clínicos y datos epidemiológicos^(18,24,25). Ninguno de estos esquemas, sin embargo, identifica con seguridad a los niños que necesitan tratamiento antibiótico y aquellos que no lo necesitan. Dos de los parámetros considerados son la edad y el mes del año.

En nuestro estudio hemos encontrado que, aunque, en general, el riesgo de infección por *S. pyogenes* es relativamente bajo, éste es llamativamente más bajo entre los meno-

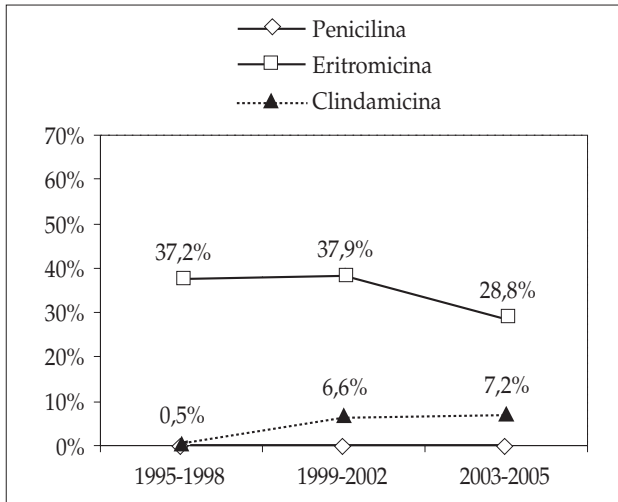


Figura 1. Evolución del porcentaje de resistencia de *S. pyogenes* a penicilina, eritromicina y clindamicina.

res de 2 ó 3 años. En base a estos resultados, en los menores de 3 años parece injustificable el diagnóstico de faringoamigdalitis estreptocócica empírico en ausencia de confirmación microbiológica. Por otro lado, la pertenencia al grupo de edad con mayor riesgo (de 5 a 10 años) no parece constituir una variable predictiva suficientemente segura.

Con respecto al mes del año en que se solicita el cultivo faríngeo, a pesar de haber pequeñas diferencias, ni la agrupación por estaciones naturales ni la propuesta por Breese⁽¹⁸⁾ mostraron discriminación significativa. Es preciso advertir que, en nuestro estudio, al no tratarse de una serie prospectiva de pacientes, la variabilidad en el criterio de petición de cultivo faríngeo puede haber producido un sesgo que distorsione los resultados. No obstante, no parece que la época del año aporte información predictiva suficientemente útil a la hora de diagnosticar infección estreptocócica.

Teniendo en cuenta las limitaciones de los modelos predictivos clínicos, parece razonable que, cuando se sospeche una infección faringoamigdalar por estreptococos del grupo A, el diagnóstico se base en un cultivo de exudado faríngeo o en una prueba rápida de detección antigénica. Considerando la limitada sensibilidad de la prueba rápida⁽²⁶⁻³⁰⁾, en los casos en que la prueba rápida tenga un resultado negativo debería recurrirse al cultivo.

Podría argumentarse que la realización de cultivo origina cierto retraso diagnóstico y, consecuentemente, tera-

péutico de la FA estreptocócica. Sin embargo, no está claro si el tratamiento inmediato ofrece un beneficio clínico superior al tratamiento sintomático^(31,32) y no hay evidencia que sugiera que el tratamiento antibiótico temprano disminuya la infección recurrente⁽³³⁾ o que sea necesario para prevenir la fiebre reumática aguda⁽³⁴⁾.

La penicilina es el antibiótico de elección por sensibilidad (en nuestro estudio todas las cepas de estreptococo del grupo A son sensibles), por espectro reducido y por bajo coste⁽³⁵⁾. La administración de penicilina, no obstante, resulta incómoda por los preparados disponibles y las pautas recomendadas, aunque puede facilitarse su uso empleando pautas de 2 dosis diarias⁽³⁵⁾ o, en casos de cumplimiento dudoso, administrando penicilina benzatina por vía intramuscular. Amoxicilina constituye una alternativa razonable es un antibiótico de amplio uso en España y con excelente tolerancia. Es de mayor espectro antibacteriano y coste que la penicilina pero preferible, por las mismas razones a las cefalosporinas y amoxicilina-clavulánico.

Eritromicina ha sido hasta ahora el tratamiento de elección en los niños alérgicos a la penicilina. También se han utilizado con frecuencia otros macrólidos como claritromicina y azitromicina, que no presentan ventajas en sensibilidad para el estreptococo del grupo A, son de más amplio espectro y sensiblemente más caros aunque mejor tolerados por algunos niños y de más fácil cumplimiento, por el número reducido de dosis. Sin embargo, se ha producido un incremento de la resistencia a eritromicina y otros macrólidos de 14 y 15 átomos⁽³⁶⁻⁴¹⁾, con importantes diferencias geográficas, que parecen ligadas al consumo de dichos antibióticos⁽⁴²⁾, ya que la disminución de su uso se asocia a una recuperación de la sensibilidad^(37,38).

En nuestra área de salud, tenemos altos porcentajes de resistencia a eritromicina, con un patrón de resistencia de fenotipo mayoritariamente M, el más habitual en nuestro país^(39,41-44), asimilable a macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono (claritromicina y azitromicina), pero no a macrólidos de 16 átomos (josamicina y midecamicina). El porcentaje de resistencia actual desaconseja el uso empírico de macrólidos de 14 y 15 átomos (en ausencia de antibiograma). No obstante, nuestros resultados muestran que en los últimos años se ha producido una significativa recuperación de la sensibilidad, probablemente por una reducción del uso de estos antibióticos, hipótesis que estamos tratando de com-

probar actualmente. Ante un paciente alérgico a betalactámicos con sospecha de infección estreptocócica, parece aconsejable realizar cultivo faríngeo que confirme el diagnóstico y nos oriente en la elección de tratamiento. Si optamos por realizar sólo una prueba rápida y ésta es positiva, podríamos obviar la realización de cultivo, recurriendo en este caso a macrólidos de 16 átomos o lincosamidas, que todavía mantienen un buen perfil de sensibilidad. Si continúa la tendencia al aumento de la resistencia de *S. pyogenes* a clindamicina, observada en nuestro estudio y en otro recientemente publicado⁽⁴⁵⁾, es posible que esta recomendación deba ser revisada en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- Ochoa C, Inglada L, Eiros JM, Solís G, Vallano A, Guerra L, and the Spanish Study Group on Antibiotic Treatments. Appropriateness of antibiotic prescription in community-acquired acute pediatric respiratory infections in Spanish emergency rooms. *Pediatr Infect Dis J* 2001; **20**: 751-8.
- Romero Vivas J, Sánchez A, Corral O, Rubio M, Picazo JJ. Estudio de las infecciones pediátricas en el medio extrahospitalario. *Rev Esp Pediatr* 1994; **Supl 63**: 112-6.
- Denson MR. Viral pharyngitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 1995; **6**: 62-8.
- Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice Guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002; **35**: 113-25.
- Schwartz B, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Dowel SF. Pharyngitis-Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; **101**: 171-4.
- Tanz RR, Shulman ST. Diagnosis and treatment of group A streptococcal pharyngitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 1995; **6**: 69-78.
- Unceta L, Santos JC, Rosell V. Identificación del estreptococo del grupo A en niños con faringitis, en la consulta ambulatoria, mediante cultivo faríngeo. *An Esp Pediatr* 1988; **28**: 27-30.
- Hidalgo MA, Lobos JM, Seguido P, García-Perea A, Urdiola P, Conthe P. Faringitis aguda: valor predictivo de los datos clínicos en el diagnóstico de etiología estreptocócica. *Med Clin* 1988; **90**: 156-9.
- Diz Dios P, Martínez Vázquez C, Vicente y Álvarez G, Otero Varela I, Rivas Vilas F, Ocampo Hermida A. Test rápido de aglutinación de látex para el diagnóstico de faringitis estreptocócica y valor predictivo del cuadro clínico. *Rev Clin Esp* 1989; **185**: 14-8.
- MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Cost of β -lactam allergies. Selection and costs of antibiotics for patients with a reported β -lactam allergy. *Arch Fam Med* 2000; **9**: 722-6.
- Tsevat J, Kotagal UR. Management of sore throats in children. A cost-effectiveness analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; **153**: 681-8.
- Ochoa Sangrador C, Vilela Fernández M, Cueto Baelo M, Eiros Bouza JM, Inglada Galiana L y Grupo Español de Estudio de los Tratamientos Antibióticos. Adecuación del tratamiento de la faringoamigdalitis aguda a la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)* 2003; **59(1)**: 31-40.
- Martín Martín P, Montiel Carreras F, Navarro Sanz JJ, Redondo Rojo I, Pérez Pascual P. Correlación clínico-microbiológica de la faringoamigdalitis aguda estreptocócica en la infancia. *Aten Primaria* 1987; **4**: 49-53.
- Shulman ST. Streptococcal pharyngitis: diagnostic considerations. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13**: 567-71.
- Murray PR. Manual of Clinical Microbiology. ASM eds. Washington, 1999.
- NCCLS. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing. NCCLS. Documentos M100-S8-S15.
- Seppälä H, Nissinen A, Yu Q, Huovinen P. Three different phenotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Finland. *J Antimicrob Chemother* 1993; **32**: 855-91.
- Breese BB. A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal Pharyngitis. *Am J Dis Child* 1977; **131**: 514-7.
- Umarán A, Cisterna R, Zubiaur J, Astigarraga J, Goiria J, Archederra M, et al. Efecto "in vitro" de penicilina G, ampicilina y amoxicilina / ácido clavulánico sobre estreptococos β hemolíticos procedentes de población escolar. *Rev Esp Microbiol Clin* 1988; **3**: 629-35.
- González-Lama Z, González JJ, Lupiola P, Tejedor MT. Portadores de estreptococos beta hemolíticos de los grupos A, B y C en escolares de Las Palmas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; **18**: 271-3.
- Wagner D. *Arcanobacterium haemolyticum*: biology of the organism and diseases in man. *Pediatr Infect Dis J* 1991; **10**: 933-9.
- Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibióticos para la faringitis (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Rammelkamp CH. Rheumatic heart disease - a challenge. *Circulation* 1958; **17**: 842-51.
- Wigton RS, Connor JL, Centor RM. Transportability of a decision rule for the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med* 1986; **146**: 81-3.
- McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *Can Med Assoc J* 1998; **158**: 75-83.
- Baker DM, Cooper RM, Rhodes C, Weimouth LA, Dalton HP. Superiority of conventional culture technique over rapid detection of group A *Streptococcus* by optical immunoassay. *Diag Microbiol Infect Dis* 1995; **21**: 61-4.

27. Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, Dennis E, Bell GL, Kaplan EL, et al. Optical immunoassay test for group A B-hemolytic streptococcal pharyngitis. *JAMA* 1997; **277**: 899-903.
28. Dale JC, Vetter EA, Contezac JM, Iverson LK, Wollan PC, Cocke-rill FR III. Evaluation of two rapid antigen assays, BioStar strep A OIA and Pacific Biotech CARDS O.S., and culture for detection of group A streptococci in a throat swabs. *J Clin Microbiol* 1994; **32**: 2698-701.
29. Wenger DL, White DL, Schranz RD. Insensitivity of rapid antigen detection methods and single blood agar plate culture for diagnosing streptococcal pharyngitis. *JAMA* 1992; **267**: 695-7.
30. Ochoa Sangrador C, y Grupo Español de Estudio de los Trata-mientos Antibióticos. A vueltas con la faringitis estreptocócica: el porqué de las cosas (Réplica). *An Esp (Barc)* 2004; **60**: 384-5.
31. Del Mar C. Managing sore throat: a literature review: II. Do anti-biotics confer benefit? *Med J Aust* 1992; **156**: 644-9.
32. Middleton DB, D'Amico FD, Merenstein H. Standardized symp-tomatic treatment versus penicillin as initial therapy for strepto-coccal pharyngitis. *J Pediatr* 1998; **113**: 1089-94.
33. Gerber MA, Randolph MF, DeMeo KK, Kaplan EL. Lack of impact of early antibiotic therapy for streptococcal pharyngitis on recur-rence rates. *J Pediatr* 1990; **117**: 853-8.
34. Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris AJ, Chamovitz R, Rammelkamp CH Jr, Stolzer BL, et al. The role of Streptococcus in the patoge-nesis of rheumatic fever. *Am J Med* 1954; **17**: 749-56.
35. Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, Markovitz M. Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13**: 1-7.
36. Seppala H, Nissinen A, Jarvinen H, Huovinen S, Henriksson T, Herva E, et al. Resistance to erythromycin in group A strepto-cocci. *N Engl J Med* 1992; **326**: 292-7.
37. Fujita K, Murono K, Yoshikawa M, Murai T. Decline of eryth-romycin resistance of group A streptococci in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13**: 1075-8.
38. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al. The effect of changes in the consumption of macro-lide antibiotics on erythromycin resistance in group A strepto-cocci in Finland. *N Engl J Med* 1997; **337**: 441-6.
39. Baquero F, García-Rodríguez JA, García de Lomas J, Aguilar L, and The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial resistance of 914 beta-hemolytic streptococci isola-ted from pharyngeal swabs in Spain: results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; **43**: 178-80.
40. Pérez-Trallero E, García-de-la-Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Re R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicro-bials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**: 1965-72.
41. Gordillo RM, Lacasa MJ, Ibarra A, Rodríguez F, Casal M. Sensibi-lidad de aislamientos faríngeos de Streptococcus pyogenes en la provincia de Cordoba (España). *Rev Esp Quimioter* 2003; **16**: 58-60.
42. Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, Dal-Re R, Baquero F. Streptococcus pyogenes resistance to erythromycin in relation to macrolide con-sumption in Spain (1986-1997). *J Antimicrob Chemother* 2000; **46**: 959-64.
43. Alós JI, Aracil B, Oteo J, Torres C, Gómez-Garcés JL. High preva-lence of erythromycin-resistant, clindamycin/miocamycin-sus-ceptible (M phenotype) Streptococcus pyogenes: results of a Span-ish multicentre study in 1998. Spanish Group for the Study of Infection in the Primary Health Care Setting. *J Antimicrob Che-mother* 2000; **45**: 605-9.
44. Rodríguez-Zurita ME, Solís del Baño S, Robres Guillén P, González Praetorius A, Gimeno Fernández C, Pérez Pomata MT, et al. Sen-sibilidad de Streptococcus pyogenes a los macrólidos y las quino-lonas en Guadalajara (España). *Rev Esp Quimioter* 2003; **16**: 61-4.
45. Tamayo J, Pérez-Trallero E, Gómez-Garcés JL, Alós JI; Spanish Group for the Study of Infection in the Primary Health Care Set-ting. Resistance to macrolides, clindamycin and telithromycin in Streptococcus pyogenes isolated in Spain during 2004. *J Antimi-crob Chemother* 2005; **56**: 780-2.