

DOCUMENTO DE CONSENSO-REVISIÓN

DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE "TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DE LA FARINGOAMIGDALITIS"

**C. CENJOR, J. A. GARCÍA-RODRÍGUEZ¹, A. RAMOS², J. CERVERA², M. TOMÁS², F. ASENSI³,
J. L. CAÑADA⁵, M. GOBERNADO¹, T. ISASÍ⁶, C. LÓPEZ-MADROÑERO⁴, M. MARTÍNEZ⁶,
F. PÉREZ-ESCANILLA⁴, J. PICAZO¹, J. PRIETO¹, T. SAMPELAYO³**

¹SOCIEDAD ESPAÑOLA DE QUIMIOTERAPIA. ²SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y PATOLOGÍA CÉRVICO FACIAL. ³SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA. ⁴SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA GENERAL.

⁵SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA RURAL Y GENERALISTA. ⁶SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA DE URGENCIAS Y EMERGENCIAS

FARINGOAMIGDALITIS

Principios

- Aunque variable según edad, etiología y tipo clínico, es uno de los procesos más frecuentes en Atención Primaria.

- En la práctica médica preocupa especialmente la etiología por *S. pyogenes*, por lo que el diagnóstico de rutina se encamina a confirmar o descartar el citado microorganismo.

- El tratamiento antimicrobiano debe hacerse solo bajo sospechas fundadas de etiología bacteriana. Si bien en los procesos por *S. pyogenes*, el tratamiento con penicilina ha venido siendo el de elección, existen modernas alternativas (telitromicina) que pueden en ocasiones modificar esta conducta.

CONSENSO FARINGOAMIGDALITIS

Concepto y definición

La faringitis es un proceso inflamatorio difuso de los folículos linfoides de la faringe, con participación de la mucosa y de las estructuras subyacentes. Dada la continuidad anatómica suelen afectarse zonas contiguas tales como las amígdalas

(adenoiditis, tonsilitis o amigdalitis), la mucosa nasal (rinitis), la úvula y el paladar blando.

En nuestro medio, a efectos prácticos de signos, síntomas y etiología, es habitual en la práctica médica ambulatoria englobar este proceso como faringoamigdalitis. En la mayoría de los casos la infección es vírica, pero hay una serie de situaciones en donde la participación bacteriana es importante y requiere tratamiento antimicrobiano.

Epidemiología

Es una causa de consulta médica muy frecuente, con más de 40 millones/año en EE UU, y unos 4 millones en España (20% de las consultas pediátricas), en donde es el tercer cuadro respiratorio más frecuente después del resfriado común y traqueobronquitis aguda. En España se calculan 16 millones de casos anuales (de ellos 50 mil por *Streptococcus pyogenes*), que equivalen al 15-20% de todos los casos de infecciones respiratorias para los que se destinan el 36% de todas las prescripciones de antibióticos, porcentaje más elevado, 55%, si se considera en pediatría¹⁻³.

La edad donde la incidencia es mayor se sitúa entre los 3 y 15 años, sin predilección de sexos. La mayor incidencia de faringoamigdalitis se presenta en los meses fríos del año, invierno y primavera.

Correspondencia: Dr. Carlos Cenjor
Servicio de Otorrinolaringología. Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos 2. 28040 Madrid.

vera; no obstante, las causadas por rinovirus y otros virus respiratorios son más frecuentes al final de la primavera, las de adenovirus, al principio del verano, y las estreptocócicas, en invierno y principios de primavera. La propagación de los microorganismos involucrados en estos procesos se produce a través de pequeñas gotas de saliva o por las manos del huésped, lo que requiere contacto directo entre personas. Los antecedentes familiares, hacinamiento y contaminación ambiental, incluyendo el tabaco, son factores de riesgo epidemiológicos bien conocidos⁴⁻⁸. Todos los grupos de población están expuestos a su padecimiento, independientemente de su condición socio-económica y profesión. En el adulto, aunque la incidencia es menor, también es una causa frecuente de consulta médica y absentismo laboral (hasta 6,5 días de baja laboral)^{9,10}. Los médicos de Atención Primaria sospechan una etiología bacteriana en el 60% de los casos, pero administran antibióticos en el 85% de los enfermos, que puede llegar al 98% si es una amigdalitis pultácea¹⁰.

Hay que distinguir las formas agudas de las crónicas.

a) Faringitis agudas

Desde el punto de vista clínico pueden dividirse en tres grandes apartados:

1) Faringitis agudas inespecíficas

Son las más frecuentes. Aquí se incluyen las faringitis catarrales agudas muy eritematosas, "rojas", de etiología preferentemente vírica, y las faringoamigdalitis eritemato-supurativas o "blancas", normalmente de origen bacteriano. Esta clasificación, que es la clásica, no siempre se ajusta a la realidad, ya que se dan ambas etiologías en una y otra forma.

Los virus son la causa más frecuente de las faringitis rojas, que suelen presentarse en forma de brotes epidémicos preferentemente en los meses fríos y van acompañadas de los síntomas típicos de las viriasis: rinorrea, tos, mialgias, cefalea y febrícula. Destaca el enrojecimiento de la faringe centrado sobre todo en las amígdalas palatinas y en los folículos linfoides de la pared posterior, sin exudado. No suelen detectarse adenopatías y es rara la leucocitosis. En algunas ocasiones estas faringitis forman parte de un cuadro infeccioso general como la gripe, la faringe-laríngeo-traqueitis vírica o catarro descendente, y la fiebre faringo-conjuntival por adenovirus.

La faringoamigdalitis blanca, o angina folicular aguda, suele ser de origen bacteriano, siendo el *Streptococcus pyogenes* (β -hemolítico del grupo A) el agente más importante tanto por su frecuen-

cia, como por las complicaciones no supuradas a las que puede dar lugar (fiebre reumática y glomerulonefritis aguda difusa). Es raro en los niños menores de 3 años, poco frecuente entre los 3 y 5 años, y de incidencia alta entre los 5 y 15 años (30-55%). En los adultos se aísla en el 5-23% de los casos, ligeramente superior en los estudiantes universitarios y es raro en los mayores de 50 años¹¹⁻¹³. Se da con más frecuencia al final del otoño y comienzo de primavera. Clínicamente suele comenzar, tras 3 a 5 días de incubación, de forma brusca, sin rinitis previa, con un marcado ascenso térmico (hasta 39° C), escalofríos, intensa odinofagia que pasa a ser franca disfagia. Recientemente se ha vuelto a prestar especial atención a esta bacteria por aparecer cepas más virulentas, como el serotipo M1, y haber aumentado las complicaciones, aconsejando profundizar en los estudios de patogenicidad y tipado con fines epidemiológicos¹⁴. A la hora de atribuir la patogenicidad de *S. pyogenes* y las recaídas tras tratamiento antibiótico, hay que tener en cuenta que en los niños de 5-10 años un 20% pueden ser portadores sanos¹⁵.

También se pueden encontrar otras bacterias como *Mycoplasma pneumoniae* más frecuente entre los adolescentes y adultos jóvenes^{11,12,16}. *Chlamydia pneumoniae* y *C. trachomatis* también se han asociado a casos de faringoamigdalitis, oscilando la frecuencia de unos estudios a otros, sin que esté perfectamente aclarado su papel, no habiéndose demostrado recurrencias en los casos causados por ellas¹⁶⁻¹⁸. *Streptococcus* de los grupo C y G, aunque con protagonismo controvertido, se han considerado como causa etiológica en algunas series de adultos¹⁹. *Archaeobacterium haemolyticum*, descrito como frecuente en algunos países, no lo es en el nuestro, ya que representa menos del 0,5%²⁰⁻²².

En este tipo de faringoamigdalitis, la faringoscopia muestra unas amígdalas muy congestivas cubiertas por un exudado blanquecino. Suele haber adenopatías cervicales inflamatorias y en el hemograma aparece una marcada leucocitosis con desviación a la izquierda.

Complicaciones posibles, además de la glomerulonefritis y fiebre reumática, son los abscesos periamigdalinos, linfadenitis cervical y abscesos cervicales. Más dudosas son la otitis media, sinusitis aguda, mastoiditis, meningitis y endocarditis. El flemón periamigdalino, cuya etiología es *S. pyogenes*, o flora mixta entre la que se encuentran *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y bacterias anaerobias, puede cursar con fiebre alta o sin ella, dolor de garganta unilateral, disfagia, trismus, babeo y voz de "patata caliente". En ca-

sos excepcionales puede llegar a extenderse al cuello, dando lugar a un absceso cervical profundo, o ser el origen de la, afortunadamente rara, fascitis necrotizante²³.

La adenoiditis aguda es la infección inespecífica de la amígdala faríngea o adenoide. Es un cuadro típico de la infancia, sobre todo en los dos primeros años de vida. Puede ser de etiología vírica o bacteriana. La clínica se caracteriza por un pico febril de corta duración acompañado de rinorrea, obstrucción nasal y resto de síntomas de las faringitis inespecíficas. Puede preceder o acompañar a una rinitis y/o una otitis.

2) Faringitis agudas específicas

Son las manifestaciones faríngeas de infecciones sistémicas. Algunas prácticamente han desaparecido en los países industrializados, como la angina diftérica por *Corynebacterium diphtheriae*, aunque existe el riesgo de importación por medio de los emigrantes, sobre todo y entre nosotros, de los nuevos estados independientes de la antigua Unión Soviética CDC 7²⁴; la angina fuso-espirilar de Plaut-Vincent por *Fusobacterium necrophorum*, que se presenta sólo en colectivos desnutridos y de bajo nivel sanitario; faringoamigdalitis exudativas por *Neisseria gonorrhoeae*, en personas sexualmente activas y promiscuas; lo mismo podría decirse de la sífilis faríngea. La tularemia por *Francisella tularensis* puede manifestarse también como faringitis, sobre todo durante brotes epidémicos²⁵. Entre nosotros las principales formas que actualmente tienen interés práctico son:

La herpangina producida por los virus *Coxsackie A* y virus Echo, típica de la infancia, que suele presentarse de forma epidémica, con más incidencia en los meses de verano. Los síntomas consisten en fiebre alta (40 °C), intensa odinofagia y disfagia. A la exploración se observa una faringe eritematosa, sobre todo en los pilares y el velo del paladar y unas típicas vesículas que pronto se rompen y dejan úlceras poco profundas de un par de milímetros de diámetro rodeadas de un intenso halo rojo. Estas lesiones curan espontáneamente en 4-5 días.

No hay que confundir la herpangina con la angina herpética producida por el virus del *Herpes* simple o el virus varicela-zoster. También hay fiebre y odinofagia. A la exploración aparecen pequeñas pápulas que al poco tiempo pasan a vesículas y finalmente se ulceran, curando al cabo de una o dos semanas. Estas lesiones, a diferencia de lo que ocurre en la herpangina, suelen extenderse por toda la cavidad oral, dando lugar a una gingivo-estomatitis. Cuando se debe al virus del *Herpes* zoster se presenta sólo unilateralmente, el dolor es más intenso, y es esporádica.

En la mononucleosis infecciosa producida por el virus de Epstein-Barr (EBV) la faringitis es un componente típico. El cuadro clínico está dominado por la fiebre, la mencionada faringitis, hipertrofia de los ganglios linfáticos cervicales y esplenomegalia. En el hemograma hay leucocitosis y linfomonocitosis con una elevada proporción de células linfo-monocianófilas. El diagnóstico se refuerza con la demostración de anticuerpos anti-EBV, más específico que la clásica reacción de anticuerpos heterófilos de Paul-Bunnell. Es una infección típica de niños mayores y adolescentes y pueden presentarse en pequeñas epidemias. Hay una afectación del estado general que se prolonga durante días, con astenia, mialgias y con bastante frecuencia exantema máculo-papular en tórax y extremidades, y alteración hepática manifestada por una elevación de las transaminasas séricas. Puede presentarse una dificultad respiratoria franca por la afectación de amígdalas y vegetaciones que obliga al paciente a adquirir una posición típica, estirando el cuello.

En la faringoscopia se ve una gran hiperplasia y edema amigdalar. En la mitad de los casos aparece también un exudado con membranas blancas que cubren las amígdalas. Este exudado puede durar unos diez días.

La candidiasis faríngea suele aparecer en enfermos inmunodeprimidos o sometidos a largos tratamientos con antibióticos o en el curso de radioterapia sobre el cuello, y especialmente si se asocia a quimioterapia. Es típico el exudado mucoso blanquecino sobre las amígdalas y la cavidad bucal. Este exudado puede arrancarse fácilmente y deja ver una mucosa enrojecida ligeramente ulcerada. No suele haber fiebre ni adenitis.

3) Manifestaciones faríngeas en procesos sistémicos no infecciosos

Se trata fundamentalmente de inflamaciones de la faringe que aparecen en enfermedades hemáticas como la agranulocitosis o las leucemias agudas. En estos casos suele tratarse de mucositis ulcerosas que afectan a toda la orofaringe²⁶.

b) Faringitis crónicas

Entre las faringitis crónicas hay que considerar las formas hipertróficas o granulosas y las formas atróficas. En general no tienen un carácter infeccioso, y detrás de ellas hay un cuadro irritativo crónico: reflujo gastro-faríngeo-laríngeo, irritantes ambientales (productos de la limpieza, o del ámbito laboral), o un cuadro atrófico que interfiere en la capacidad defensiva frente a noxas de distinto tipo.

La clínica suele ser común a ambas y consiste en una sensación de cuerpo extraño, carraspera, prurito y odinofagia al tragar saliva. La intensidad de estos síntomas varía a lo largo de los meses y suele mejorar con las comidas. Con frecuencia existe un fondo psicossomático. En la forma hipertrófica hay una hipertrofia de los folículos linfoides y en la atrófica una mucosa seca y con moco pegado en la pared posterior de la faringe. Dentro de las faringitis crónicas pueden incluirse las llamadas parestesias faríngeas funcionales, con los mismos síntomas subjetivos que en las anteriores pero sin ningún hallazgo a la exploración. Aquí hay que incluir también el clásico "bolo histérico" de la enfermedad psicossomática.

La hiperplasia de la amígdala faríngea es conocida normalmente como "vegetaciones adenoides" o simplemente "vegetaciones". Es típica de los niños y crea más problemas mecánicos que inflamatorios. Realmente no supone una enfermedad sino la expresión de una intensa actividad de los órganos linfoides, que al hipertrofiarse y bloquear las fosas nasales, puede propiciar la aparición de otras patologías como la otitis media. En la edad adulta es infrecuente, aunque se presenta habitualmente en pacientes con infección HIV.

Entre los procesos inflamatorios crónicos específicos de las amígdalas palatinas se encuentran: el cúmulo de cáseum (secreciones blancuzcas) junto a restos alimenticios en las criptas amigdalares sin ninguna otra sintomatología. Es un hallazgo casual relacionado con las características anatómicas de las criptas sin ninguna o escasa repercusión clínica. Lo más importante es no confundir este cáseum con un exudado purulento.

Las amigdalitis de repetición bastante comunes son favorecidas por cambios estructurales en las amígdalas que favorecen las re-infecciones. Son más frecuentes en los jóvenes. Si los episodios se repiten a lo largo de un año, o no tan frecuentemente, a lo largo de dos, se plantea la necesidad de una amigdalectomía. Las bacterias que se aíslan son muy variadas: *S. pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus spp*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, y otras, con diferentes resultados e interpretaciones²⁷⁻³².

La persistencia de bacterias, especialmente de *S. pyogenes*, en la zona central amigdalare después de la terapia antibiótica con penicilina, facilita las recaídas, que se explican por diferentes razones: a) prescripción inadecuada; b) falta de cumplimiento por parte del enfermo de la pauta antibiótica recomendada; c) alteración de la absorción del fármaco y baja penetración en el tejido amigdalare; d) copatogenicidad por bacterias no sensibles y/o productoras de β -lactamasas que inacti-

van a la penicilina; e) cepas de *S. pyogenes* tolerantes a la penicilina; f) ausencia de *S. viridans* protectores de la colonización e invasión por *S. pyogenes*³³⁻⁴¹; g) bacterias intracelulares donde no llega el antibiótico; h) defectos inmunológicos e i) nuevas infecciones difíciles de separar de las precedentes. En el caso concreto de infecciones de repetición por *S. pyogenes*, un factor determinante es la dificultad de eliminar el estado de portador después de un tratamiento antibiótico, probablemente condicionado por la capacidad de algunas cepas de penetrar dentro de las células epiteliales tanto *in vitro* como *in vivo* debido a la proteína F1, que condiciona su unión a la fibronectina^{42,43}.

La hipertrofia amigdalare típica de la infancia (aunque también se ve en adultos) no es necesariamente una enfermedad infecciosa sino, como se ha dicho a propósito de las vegetaciones, resultado de una intensa actividad linfática. Puede causar problemas mecánicos y contribuir al síndrome conocido como "apnea obstructiva del sueño".

La existencia de auténticas amigdalitis crónicas es puesta en duda por la mayoría de los autores. Realmente se trata de una serie de cambios estructurales que convierten la amígdala en un medio de cultivo.

En cualquiera de estos procesos crónicos se detectan leucocitos neutrófilos hiperactivos como mecanismos de defensa⁴⁴ y un aumento de la concentración de superóxido dismutasa plasmática⁴⁵.

DIAGNÓSTICO DE LA FARINGOAMIGDALITIS

La faringoamigdalitis aguda es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes que afecta a la comunidad, especialmente a niños menores de 15 años^{46,47}. Se caracteriza por la inflamación de la pared faríngea y de los tejidos linfáticos circundantes. Un porcentaje significativo de casos, próximo al 80%, tienen una etiología vírica⁴⁶. Sin embargo, y como ya se ha mencionado, son las de causa bacteriana y de forma significativa las originadas por el estreptococo beta-hemolítico del grupo A (EGA) o *S. pyogenes*, las que mayores consecuencias clínicas (complicaciones supuradas y/o no supuradas) pueden acarrear al paciente, y por tanto, las que tienen mayor interés en ser diagnosticadas correctamente⁴⁸⁻⁵³.

El diagnóstico puede establecerse atendiendo a criterios clínicos, epidemiológicos, analíticos y microbiológicos. Basándose en criterios clínicos y epidemiológicos, se puede establecer un diagnósti-

co presuntivo⁵⁴⁻⁵⁸ (tablas 1 y 2). No obstante, se debe recordar que sólo el estudio microbiológico permite esclarecer con certeza la causa de la infección, la orientación del tratamiento, la erradicación del microorganismo causal y la prevención de complicaciones. Así, se pueden evitar tanto la diseminación local de la infección como la aparición de secuelas de tipo inmunológico como la fiebre reumática aguda o la glomerulonefritis post-estreptocócica⁴⁹⁻⁵¹.

El diagnóstico etiológico no se hace por las manifestaciones clínicas, al tratarse de un cuadro inespecífico con múltiples signos y síntomas comunes. El estudio microbiológico de las faringoamigdalitis no suele hacerse de rutina, pero es el único que logra establecer la etiología con certeza, y de llevarse a cabo, permitiría reducir el uso innecesario de antibióticos y la aparición de resistencias⁵⁹. Cuando no se indica una sospecha clínica concreta, va dirigido a detectar e identificar bacterias patógenas como *S. pyogenes*. Las pruebas analíticas y microbiológicas se clasifican en: directas, indirectas e inespecíficas (tabla 3).

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Las muestras clínicas de pacientes con faringoamigdalitis se envían al laboratorio de microbiología, con el fin de diferenciar entre infección estreptocócica (EGA) y vírica. En condiciones normales, y si el médico peticionario no hace indicaciones clínicas al caso, las técnicas de cultivo están encaminadas al aislamiento e identificación del estreptococo betahemolítico del grupo A (EGA). La toma de muestra debe realizarse del fondo de las criptas amigdalares y de la pared posterior de la faringe^{46,59,60}, utilizando un hisopo estéril. Se tendrá precaución para no tocar otras zonas de la cavidad oral, y la muestra debe ser abundante. Se siembran e incuban durante 24-48 horas^{61,62}.

El cultivo suele indicarse en pacientes con faringoamigdalitis aguda y concluido el tratamiento como control. Si el cultivo faríngeo se hace correctamente, tiene una sensibilidad próxima al 95% para detectar EGA^{59,63}. Se pueden obtener resultados falsos negativos si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previo a la toma de muestra⁵⁹. En la enfermedad aguda, es con frecuencia imposible de-

Tabla 1: Criterios epidemiológicos a considerar en el diagnóstico presuntivo de faringoamigdalitis aguda

Etiología	Edad	Estación	Contactos	Asociación
<i>S. pyogenes</i>	Entre 3 y 15 años	Invierno e inicio de primavera	Contacto cercano Caso intrafamiliar	Alta prevalencia de infecciones en la comunidad
Otras bacterias				
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Adultos	Indiferente	Sexualmente	ETS
<i>C. diphtheriae</i>	Niños, adultos	=	activos	Epidemia
<i>A. haemolyticum</i>	(raro)	=	=	=
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Adolescencia	=	=	Bronquitis y
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Adultos	=	=	Neumonía
Viral				
Adenovirus	< de 5 años	Invierno	Brotes en	Exantema
Rinovirus	> de 30 años	Verano	colegios,	Tos/Rinorrea
Influenza A y B			guarderías,	Eritema faríngeo
Coronavirus	=		cuarteles y otras	Conjuntivitis
Epstein-Barr	Adolescencia		instituciones	Mononucleosis
Citomegalovirus	=		cerradas	Mononucleosis
Coxsackie A	Niños			Herpangia
Herpes simple	Niños			Estomatitis

No descartar comienzo, en niños sobre todo, de una infección vírica sobre la que se desarrolla luego una bacteriana.

Tabla 2: Criterios clínicos y analíticos a considerar en el diagnóstico presuntivo de faringoamigdalitis aguda

Faringoamigdalitis Datos clínicos y analíticos	Vírica	Estreptocócica (<i>S.pyogenes</i>)
Comienzo súbito	No, gradual	Sí
Fiebre	Poco elevada*	Elevada > 38,5°C
Dolor de garganta	No/Sí leve	Sí, moderado a intenso
Cefalea	No o discreta	Sí, especialmente niños
Dolor abdominal	No	
Exudado amigdalario en placas, blanquecino	Sí, escaso No discriminativo	Sí, amarillento, pultácea No discriminativo
Petequias en paladar	No	Sí, sugestivo
Linfadenopatía cervical Anterior	Sí	Sí, blanda y dolorosa En ángulo mandibular
Náuseas y vómitos	No	Sí, especialmente en niños
Diarrea	Sí	No
Exantema cutáneo	Sí	Sí. Escarlatiniforme
Tos	Sí	No
Conjuntivitis	Sí	No
Rinorrea	Sí	No
Vesículas o úlceras en orofaringe	Sí, en infecciones por VHS o Coxsackie	No
Leucocitosis	No habitual o leucopenia	Sí, desviación izda
Linfocitosis	Habitual	No
Linfocitos atípicos	Sí, mononucleosis EBV	No
ASLO	No	Sí, tarda en elevarse

*En niños menores de 3 años las víricas suelen dar fiebre alta
En niños menores de 3 años es difícil valorar síntomas. Cuidado con otalgia que suele ser irradiada.

terminar si el paciente es portador o huésped primario de una cepa virulenta de EGA causante de la enfermedad. Algunos autores han intentado establecer una correlación entre cada una de estas situaciones y el número de colonias presentes en el cultivo, sin embargo, la significación clínica y microbiológica de este hecho resulta problemática.

Una alternativa al cultivo es la detección directa de Ag de EGA en muestras faríngeas. Se trata de una prueba rápida, con alta especificidad (95%) y sensibilidad de 80 al 90%, que presenta la ventaja de proporcionar un resultado aceptable en menos tiempo y una mejor indicación del tratamiento antibiótico en casos de faringoamigdalitis aguda, evitando el empleo indiscriminado de antibióticos^{59,64}.

Se pueden presentar resultados falsos negativos (10-20%), dependiendo del método utilizado

para la detección del Ag de EGA^{65,66}. Por ello, resulta recomendable realizar cultivo de exudado faríngeo a todo niño o adolescente que presente una clínica compatible con faringoamigdalitis estreptocócica y el resultado de la prueba rápida haya sido negativo⁵⁹ (Fig. 1).

Diagnóstico: Resumen final

Diagnóstico de presunción: es clínico, epidemiológico y/o inespecífico

Diagnóstico de confirmación etiológico directo:

a) El cultivo debe hacerse:

- a partir de muestra tomada de cripta preferentemente

- transporte inmediato y adecuado

b) Una alternativa al cultivo es la prueba de diag-

Tabla 3: Diagnóstico de laboratorio en faringoamigdalitis aguda estreptocócica (EGA)

P. Directas	P. Indirectas	P. Inespecíficas
Cultivo de exudado faríngeo	Título en suero de	Hemograma
El cultivo negativo descarta la infección por EGA	Antiestreptolisina O - 200-250 U Todd/ adultos. - 170-330 U Todd/ niños.	- Leucocitosis mayor de 12.000 μ L - Neutrofilia
Un número reducido de colonias puede crecer en portadores sanos.		
Detección de Ag polisacárido de EGA	El ASLO carece de valor en el diagnóstico de faringoamigdalitis aguda.	VSG > 30mm/1ª hora Elevación de PCR según valores normales de referencia
- Látex		
- ELISA		
- Quimioluminiscencia	De ayuda en estudios epidemiológicos.	
Alta especificidad >95%		
Sensibilidad 80%-90%		
Una prueba negativa no excluye la infección.		

nóstico rápido ("test" rápido) que debe, si es posible, confirmarse con el cultivo

c) Las pruebas indirectas no tienen valor diagnóstico. Su escasa utilidad queda limitada al seguimiento de la amigdalitis recurrente (cifras de ASLO altas no es argumento para iniciar el tratamiento antibiótico)

Diagnóstico microbiológico: útil para confirmar el diagnóstico presuntivo

Microbiología en recurrentes: Se hará diagnóstico microbiológico según algoritmo. "Test" rápido y si es negativo confirmar por cultivo.

TRATAMIENTO DE LA FARINGOAMIGDALITIS AGUDA

Objetivos fundamentales del tratamiento

1. Erradicar la presencia del agente causal

La persistencia de *Streptococcus pyogenes* en la faringe se considera un importante factor de riesgo de fiebre reumática⁶⁷. Las pautas terapéuticas de la faringitis estreptocócica van dirigidas fundamentalmente a erradicar el estreptococo para prevenir la aparición de esta complicación⁶⁸. Sin embargo, el tratamiento antibiótico no es eficaz en la prevención de otras complicaciones no supuradas como la glomerulonefritis aguda postestreptocócica.

2. Prevenir las complicaciones supuradas

Especialmente el absceso periamigdalino, abs-

ceso retrofaríngeo, y linfadenitis cervical supurada, tal como ha sido puesto de manifiesto en diversos estudios^{69,70}. La práctica desaparición en la época actual de estas complicaciones con respecto a la era preantibiótica se debe a la utilización de antimicrobianos en la faringoamigdalitis aguda.

3. Evitar el contagio

Se ha comprobado que el tratamiento adecuado logra en el 97% de los casos la negativización del cultivo en las primeras 24 horas minimizando el riesgo de contagiar a familiares o compañeros^{69,71}.

4. Acortar el curso clínico de la enfermedad

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento antimicrobiano acorta el curso clínico de la faringoamigdalitis aguda, especialmente cuando se instaura de una forma precoz⁷²⁻⁷⁴.

ANTIBIÓTICOS ESPECÍFICOS

Betalactámicos

Penicilina

La penicilina se considera el antibiótico de elección. Pese al incremento de resistencias a betalactámicos de otros patógenos, *S. pyogenes* sigue siendo uniformemente sensible a penicilina^{75,76}. Actualmente está demostrada la eficacia de penicilina oral administrada en 2 ó 3 dosis/día, durante 10 días. Las pautas de penicilina en la que se administra una dosis diaria se han mostrado ineficaces, por lo que no son recomendadas. Gerber y cols.⁷⁷ comprobaron que la administración de una dosis diaria de penicilina V dio lugar a una tasa de fracasos del 22%, comparada con un 8% cuando se administraron 250 mg de este antibiótico 3 veces al día.

Fracasos en el tratamiento con penicilina y otros β -lactámicos. Desde 1958 han aparecido numerosas publicaciones que hacen referencia a los fracasos bacteriológicos, o persistencia de *S. pyogenes* en la faringe tras el cumplimiento del tratamiento con penicilina correctamente. La incidencia de estos fracasos varía mucho de unos estudios a otros, habiéndose comunicado cifras que oscilan entre el 8 y el 38%⁶⁹. Las diferentes hipótesis que se han propuesto para explicar estos fracasos incluyen: a) la patogenidad indirecta ejercida por la presencia de bacterias productoras de β -lactamasas (BPBL) en la flora faríngea que inactivan la penicilina, impidiendo su acción sobre el microorganismo; b) la presencia de tolerancia a la penicilina; c) la falta del cumplimiento de la pauta terapéutica, d) la ausencia de la flora faríngea habitual que actúa compitiendo con *S. pyoge* -

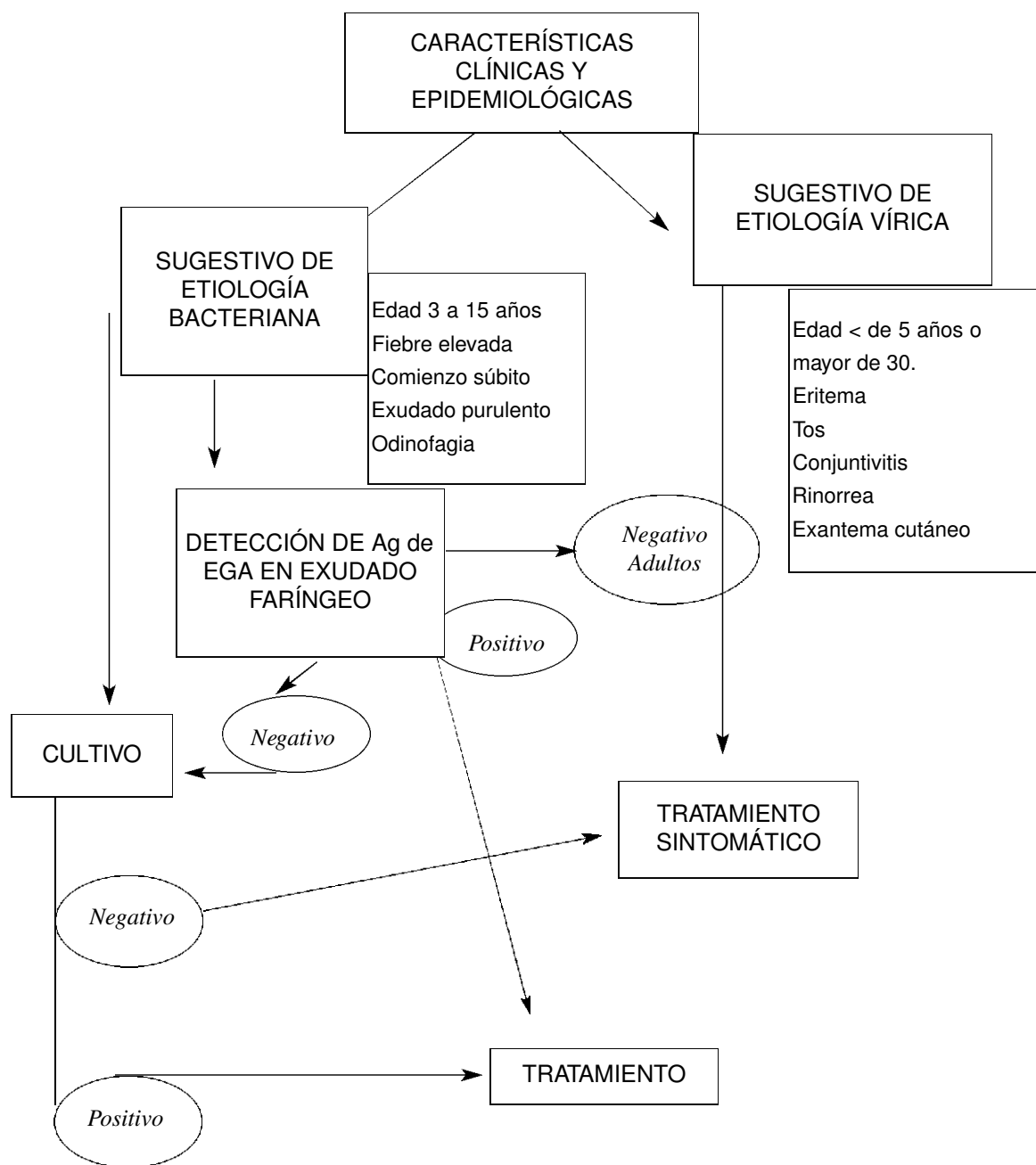


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en faringoamigdalitis aguda.

nes (interferencia bacteriana); e) el estado de portador. Se han llevado a cabo diversos estudios en los que se demuestra la relación entre la presencia de BPBL y los fracasos terapéuticos con penicilina⁷⁸⁻⁸⁰. Sin embargo, otros autores no encuentran esta correlación y ponen en duda el papel que se ha atribuido a las BPBL de la faringe como responsables de los fracasos del tratamiento con penicilina⁸¹⁻⁸³. En la actualidad es un tema

bastante discutido. También se han comunicado datos muy variables sobre la incidencia de la tolerancia a la penicilina en *S. pyogenes*, oscilando entre el 12 y el 92%, debido en parte a la metodología utilizada. En un estudio realizado en nuestro país se pudo comprobar que el 12,6% de las cepas causantes de faringitis estreptocócica eran tolerantes a penicilina. En 1985 Kim y Kaplan observaron que en el 25% de los casos de

Tabla 4: Clasificación faringitis

• Agudas - Inespecíficas - Rojas - Blancas - Específicas - Diférica - Fusoespirilar - Sífilis - Herpangina - Angina herpética - Mononucleosis - Pasteurella - Candidiásica - Otras - Manifestaciones de procesos sistémicos • Crónicas - Hiperplasia amígdala faríngea - Amigdalitis repetición

pacientes en los que había tenido lugar el fracaso terapéutico con la penicilina se aislaban cepas tolerantes a dicho antibiótico. Estos autores propusieron que el fenómeno de la tolerancia podría ser, en algunos casos, responsable de los fracasos del tratamiento con penicilina. Posteriormente, esta hipótesis ha sido rechazada por otros grupos de trabajo y en la actualidad no se conoce del todo el significado que pueda tener el fenómeno de la tolerancia en la clínica.

Otro aspecto de interés que corroboraría el fracaso con penicilinas y otros β -lactámicos podría ser la existencia de cepas *S. pyogenes* con una proteína específica (F1) que le facilitaría el acceso al interior de la célula, siendo de esta forma inaccesible a estos antimicrobianos⁸⁶.

Diferentes autores han insistido sobre la necesidad de cumplir 10 días de tratamiento completo con penicilina, a pesar de la rápida desaparición de los síntomas. Se ha comprobado que la disminución de los días de tratamiento aumenta el número de fracasos bacteriológicos y la aparición de complicaciones supuradas^{77,87}. Por otra parte, diversos estudios han puesto de manifiesto que entre los portadores de *S. pyogenes* tiene lugar una alta tasa de fracasos del tratamiento con penicilina para erradicar el microorganismo^{80,88}.

Tabla 5: Posibles causas de faringoamigdalitis infecciosas y no infecciosas

Microorganismos	
Bacterias - Frecuentes <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A) <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> - Raros <i>Streptococcus spp.</i> (grupos B,C,G) <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Mycobacterium spp.</i> <i>Fusobacterium necrophorum</i>	Hongos - Frecuentes <i>Candida albicans</i> - Menos comunes <i>Rhinosporidium</i> <i>Mucor</i> <i>Cryptococcus</i> - Raros entre nosotros <i>Histoplasma</i> <i>Blastomyces</i> <i>Paracoccidioides</i>
Virus - Frecuentes - Rinovirus - Coronavirus - Menos comunes - Adenovirus - Gripales y paragripales - Epstein-Barr - Coxsackie - Citomegalovirus - Respiratorio sincitial - Herpes simplex - Reovirus - Otros	Procesos no infecciosos - Enfermedades nasales - Alergia - Sinusitis - Enfermedades autoinmunes - Síndrome de Reiter - Síndrome de Behçet - Eritema multiforme - Enfermedad de Kawasaki - Pénfigo - Otras causas - Traumatismos - Quemaduras - Medicamentos - Tabaco - Marijuana

Ampicilina o amoxicilina

Las aminopenicilinas presentan una eficacia semejante a la de la penicilina para el tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. Amoxicilina se utiliza a menudo en lugar de la penicilina V en el tratamiento por vía oral. Algunos estudios han demostrado la eficacia de la administración oral de una única dosis diaria de amoxicilina. Sin embargo, penicilina permanece como el tratamiento de elec-

ción por su demostrada eficacia y seguridad, espectro reducido y bajo coste⁵⁹.

Cefalosporinas de administración oral

Aunque la penicilina es el tratamiento de elección, el aumento de fracasos del tratamiento comunicado por diversos autores, así como la eventual hipersensibilidad a este antibiótico ha hecho que se consideraran otros agentes alternativos para el tratamiento de la faringitis estreptocócica^{91,92}. Diversos estudios ponen de manifiesto que la administración de una dosis única diaria de algunas cefalosporinas orales (cefadroxilo, cefixima, y cefprozilo) resulta eficaz para erradicar *S. pyogenes*⁹³⁻⁹⁶. A pesar de estos resultados, las cefalosporinas no deben sustituir de forma rutinaria a la penicilina para el tratamiento de la faringitis estreptocócica, al tener un mayor espectro de actividad y coste que ésta.

Amoxicilina-clavulánico

Kaplan⁸⁰ y Brook⁷⁹ realizaron estudios comparativos entre penicilina y amoxicilina-clavulánico en pacientes en los que no se había erradicado *S. pyogenes* tras haber recibido tratamiento con penicilina oral. Con amoxicilina-clavulánico se evidenció, en ambos estudios, una disminución significativa en el porcentaje de fracasos bacteriológicos, hecho que los autores consideran debido a la acción de la amoxicilina-clavulánico sobre las BPBL y recomiendan dicho tratamiento a aquellos pacientes con faringitis recurrentes. Sin embargo, como ya se ha comentado anteriormente, el papel que desempeñan las BPBL en los fracasos terapéuticos con la penicilina sigue siendo en la actualidad un tema de debate.

re resistencia cruzada a los macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B (MLS_B) y puede ser inducible o constitutiva. Los nuevos macrólidos como azitromicina han demostrado su eficacia terapéutica con una sola dosis diaria en pautas de 3 a 5 días, facilitando el cumplimiento terapéutico^{106,107}; sin embargo, su elevado coste y selección de resistencias hace que sólo deba utilizarse en casos seleccionados, nunca de forma rutinaria. El incremento de la resistencia a los macrólidos en *S. pyogenes* constituye un problema terapéutico importante en los pacientes alérgicos a penicilina. En aquellas localizaciones geográficas en que los porcentajes de resistencia a eritromicina sean elevados, ésta no puede ser considerada como principal alternativa a la penicilina para el tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. La telitromicina, perteneciente a una nueva clase de macrólidos semisintéticos, los ketólidos, presenta excelente actividad frente a los aislamientos de *S. pyogenes* resistentes a eritromicina¹⁰⁸⁻¹¹¹. Por otra parte, se ha demostrado que los ketólidos no son inductores de resistencia cruzada MLSB, por lo que telitromicina puede ser considerada una alternativa en estos tratamientos. En la actualidad sólo podría utilizarse en pacientes mayores de 12 años.

Aunque es estrictamente necesario que no exista reacción anafiláctica previa, las cefalosporinas de primera generación podrían ser un tratamiento efectivo en este tipo de pacientes. El mayor coste de estos antibióticos, así como su mayor espectro con el riesgo de aparición y selección de cepas resistentes, debe ser tenido en cuenta.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

a) Alergia a penicilina

Hasta hace algún tiempo, el tratamiento alternativo lo constituían los macrólidos. Desafortunadamente, en estos últimos años se han comunicado incrementos de la tasa de resistencia de *S. pyogenes* a la eritromicina en diversos países⁹⁷⁻¹⁰⁰. En España se han descrito porcentajes de cepas resistentes a eritromicina y a otros macrólidos comprendidos entre el 20 y el 35%^{76,101-103}. En algunos estudios se ha encontrado una correlación entre el aumento de la prevalencia de *S. pyogenes* resistente a macrólidos y la utilización de estos antimicrobianos^{102,102,105}, por lo que sólo deberían utilizarse en casos seleccionados y nunca de forma rutinaria. Los mecanismos responsables de la resistencia a eritromicina en los estreptococos incluyen la modificación de la diana ribosomal y el "eflujo" activo. La modificación de la diana confie-

b) Otras alternativas

Clindamicina

La posible implicación de las bacterias anaerobias de la faringe en la inactivación de la penicilina y en el aumento de los fracasos terapéuticos, o teoría del patógeno indirecto postulada por Brook¹¹², ha hecho que la clindamicina sea otra de las alternativas propuestas para el tratamiento de las faringitis estreptocócicas recurrentes. Brook¹⁸ considera que la superioridad de este antibiótico sobre otros para el tratamiento de las faringitis recurrentes o para el tratamiento de portadores, se debe no sólo a su actividad *in vitro* frente a *S. pyogenes*, sino también a su eficacia frente a las BPBL tanto aerobias como anaerobias que se encuentran colonizando el tracto respiratorio superior. Como ya se ha comentado anteriormente, éste es un tema actualmente controvertido. Por otra parte, hay que considerar, al utilizar clindamicina, la posibilidad de resistencia cruzada con los macrólidos.

Existen una serie de criterios que deben ser tenidos en cuenta a la hora de tratar la amigdalitis aguda bacteriana y que pueden modificar la actitud terapéutica:

– Instauración precoz del tratamiento

Parece razonable iniciar el tratamiento precozmente una vez realizado el diagnóstico, lo que deberá mejorar antes al paciente disminuyendo el riesgo de complicaciones y reduciendo el riesgo de contagio.

– Cumplimiento del tratamiento

Esta situación viene condicionada por muchos factores que no dependen directamente del propio facultativo. Es cierto que las terapias cortas con menor número de dosis al día se completan mejor que otras más largas.

El tratamiento recomendado tiene una duración de 10 días, aunque la experiencia nos indica que a partir del 4º ó 5º día existe una mejoría evidente, por lo cual es frecuente que los pacientes abandonen la medicación antes de cumplir los 10 días de tratamiento. La tendencia actual en la terapia de la faringoamigdalitis aguda es la de reducir la duración del tratamiento así como el número de dosis diarias y encontrar un régimen terapéutico óptimo con el fin de facilitar el cumplimiento, por parte del paciente, del tratamiento⁹³. Sin embargo, tal como ya se ha comentado, el acortar la duración del tratamiento con penicilina V se asocia a un incremento de las tasas de fracasos bacteriológicos.

Estudios recientes han demostrado que pautas cortas con algunos antibióticos han sido eficaces. Así, la dosis diaria durante 3 ó 5 días de antibióticos orales como claritromicina¹⁰⁶, cefuroxima¹¹³, cefixima⁹⁵, cefpodoxima¹¹⁴ o azitromicina¹⁰⁷ se ha mostrado eficaz en la erradicación de *S. pyogenes*. Sin embargo, estos antibióticos presentan un espectro más amplio que el de la penicilina y, a pesar de que el tratamiento es más corto, resulta más caro, por lo que su uso no se puede recomendar de una forma generalizada^{115,116}. Se ha demostrado la eficacia clínica de telitromicina para el tratamiento de la faringoamigdalitis aguda en niños y en adolescentes, mediante una pauta de 5 días de duración y una dosis diaria por vía oral de 800 mg¹¹⁷. Por otra parte, su actividad *in vitro* frente a *S. pyogenes* resistentes a macrólidos¹⁰⁸⁻¹¹¹ y su bajo potencial de inducir resistencia a otros antibióticos convierte a telitromicina en el tratamiento alternativo de la faringoamigdalitis aguda en pacientes mayores de 12 años.

TRATAMIENTO DE PORTADORES CRÓNICOS DE *S. PYOGENES*

En los numerosos trabajos publicados sobre *S. pyogenes* no hay acuerdo entre los diferentes autores en cuanto a la definición del estado de portador. Kaplan¹¹⁸ considera a los individuos que albergan *S. pyogenes* en el tracto respiratorio superior pero sin evidencia de respuesta inmunitaria como portadores. Sin embargo, Gerber¹¹⁹ demostró en un estudio que la presencia o ausencia de respuesta inmunitaria no constituye un indicativo claro de infección actual. Por otra parte, tampoco se conocen del todo los factores que intervienen para que ciertos individuos se conviertan en portadores crónicos. En general, el término de portador se suele aplicar a aquellos pacientes que presentan alguna de las situaciones siguientes: cultivo positivo pero sin sintomatología, o paciente con sintomatología y cultivo positivo pero que no desarrolla una respuesta inmunitaria. Por lo cual es difícil distinguir si un paciente con faringoamigdalitis y cultivo positivo padece realmente una infección por *S. pyogenes* o se trata de un portador que padece una faringoamigdalitis viral.

Parece demostrado que el portador crónico no supone una verdadera fuente de diseminación del microorganismo ni tampoco un peligro en desarrollar fiebre reumática. Sin embargo, el resurgir de la fiebre reumática en estos últimos años, así como la dificultad que existe para diferenciar un paciente con infección por *S. pyogenes* de un portador que padezca infección por otro agente distinto, ha dado lugar a que muchos autores recomienden la administración de antibiótico a los pacientes con faringoamigdalitis y cultivo positivo. Los portadores asintomáticos de *S. pyogenes* son en su mayoría niños en edad escolar, que es la edad en la que más frecuentemente padecen las faringoamigdalitis agudas¹²⁰.

En la actualidad se recomienda el tratamiento de los portadores sólo en situaciones especiales como las siguientes: historia familiar de fiebre reumática; durante brotes de fiebre reumática o de glomerulonefritis postestreptocócicas en un grupo o comunidad; situación familiar de faringitis estreptocócica con contagio intrafamiliar en "ping-pong"; ansiedad familiar excesiva; y en caso de brotes de faringitis estreptocócica en la comunidad o en la familia.

Se han propuesto diferentes pautas para los casos en que esté justificada la erradicación del estado de portador: a) clindamicina oral durante 10 días; b) rifampicina oral durante 4 días y una inyección de penicilina G benzatina; c) rifampicina oral durante los últimos 4 días de un ciclo de peni-

Tabla 6

	Tratamiento	Alternativas	Otros ttos.
Fa aguda	Penicilina	Telitromicina**	Clindamicina
	Amoxicilina	Miocamicina	
	Amoxicilina-Clav.	Azitromicina	
	CFP orales*	Claritromicina	
Fa recurrente	Telitromicina		
	Amoxicilina-Clav		
Todas las fa donde los β -lactámicos no son adecuados	Telitromicina***	Miocamicina	
		Azitromicina	
		Claritromicina	

*Cefadroxilo y Cefuroxima. ** no menores de 12 años. *** En niños, la primera opción es el uso de macrólidos.

cilina V de 5 días. Las dosis recomendadas aparecen en la Tabla 3.

CONDUCTA ANTE EL FRACASO TERAPÉUTICO. AMIGDALITIS RECURRENTE

Se considera fracaso terapéutico a la reaparición de signos y síntomas de faringoamigdalitis aguda a las pocas semanas de un episodio curado tras la cumplimentación de tratamiento correcto de amigdalitis. Existen muchas explicaciones para esta situación pero destacaremos las siguientes: a) que se trate de un portador crónico de *S. pyogenes* con una faringitis vírica intercurrente; b) que el tratamiento no se haya realizado correctamente; c) que se trate de reinfección por cepa distinta.

En estos casos de fracaso terapéutico está indicada la utilización de Penicilina G benzatina que asegura el tratamiento correcto. Si el paciente, a

pesar de ello, persiste en sus cuadros infectivos nos encontramos ante la amigdalitis recurrente. Se ha demostrado la eficacia de la asociación de penicilina y metronidazol en el tratamiento de la amigdalitis recurrente. Otras pautas que también se han utilizado en esta patología son la clindamicina, cuya eficacia, como ya se ha comentado, se atribuye a la actividad de este antibiótico sobre las BPBL de la flora faríngea, tanto aerobias como anaerobias^{121,122}. También amoxicilina-clavulánico tiene un espectro que engloba a la mayoría de los microorganismos que están colonizando la faringe⁷⁹. Otras pautas propuestas son: penicilina más rifampicina¹²³, eritromicina⁷⁸ o cefadroxilo¹²⁴. Telitromicina puede ser considerada una alternativa válida para el tratamiento de la amigdalitis recurrente, teniendo en cuenta su perfil farmacocinético, que hace que se facilite el cumplimiento del tratamiento, su perfil de seguridad, actividad frente a microorganismos resistentes a macrólidos y capacidad en minimizar el desarrollo de resistencias.

INDICACIÓN DE CIRUGÍA EN FARINGOAMIGDALITIS

La indicación de amigdalectomía o adenoamigdalectomía en faringoamigdalitis constituye hoy en día una indicación *relativa*, relacionada con el fracaso terapéutico y la recurrencia de los cuadros de amigdalitis estreptocócica.

Otras indicaciones relativas pueden presentarse en algunos casos de amigdalitis caseosa refractaria a tratamiento.

Son también indicaciones relativas los abscesos periamigdalinos.

Las indicaciones absolutas de amigdalectomía en la actualidad no corresponden a cuadros infecciosos sino en la patología tumoral y en la obstructiva de la vía aérea superior por síndrome de apnea obstructiva^{125,126}.

REFERENCIAS

- 1.- CDC. Diphtheria outbreak-Russian Federation, 1990-1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993; 42: 840-841, 847.
- 2.- Romero Vivas J, Sánchez A, Corral O, Rubio M, Picazo JJ. Estudio de las infecciones pediátricas en el medio extrahospitalario. Rev Anales Esp Pediatr 1994; 63: 112-116.
- 3.- Romero Vivas J, Rubio Alonso M, Corral O, Pacheco S, Agudo E, Picazo JJ. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias. Enferm Infecc Microbiol Clin 1997; 15: 289-298.
- 4.- Douglas JW, Waller RE. Air pollution and respiratory infection in Children. Br J Prev Soc Med 1966; 20: 1-11.
- 5.- Colley JR, Douglas JW, Reid DD. Respiratory disease in young adults: influence of early childhood lower respiratory tract illness, social class, air pollution, and smoking. Br Med J 1973; 3: 195-198.
- 6.- Said G, Zalokar J, Lellouch J, Patois E. Parental smoking related to adenoidectomy and tonsillectomy in children. J Epidemiol Community Health 1978; 32: 97-101.
- 7.- Hinton AE, Herdman RC, Martin-Hirsch D, Saeed SR. Parental cigarette smoking and tonsillectomy in children. Clin Otolaryngol 1993; 18: 178-180.
- 8.- Domenighetti G, Bisig BE. Tonsillectomy: a family-transmissible

- surgical procedure. *Lancet* 1995; 346: 1376.
- 9.- Hedges JR, Lowe RA. Approach to acute pharyngitis. *Emerg Med Clin North Am* 1987; 5: 335-351.
- 10.- SOCIMED GdES. Estudio Nacional de la Infección Respiratoria Madrid; 1990.
- 11.- Putto A. Febrile exudative tonsillitis: viral or streptococcal? *Pediatrics* 1987; 80: 6-12.
- 12.- McMillan JA, Sandstrom C, Weiner LB, Forbes BA, Woods M, Howard T, Poe L, Keller K, Corwin RM, Winkelman JW. Viral and bacterial organisms associated with acute pharyngitis in a school-aged population. *J Pediatr* 1986; 109: 747-752.
- 13.- Ylikoski J, Karjalainen J. Acute tonsillitis in young men: etiological agents and their differentiation. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 169-174.
- 14.- Efstratiou A. Group A streptococci in the 1990s. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 Suppl: 3-12.
- 15.- Kaplan EL, Gastanaduy AS, Huwe BB. The role of the carrier in treatment failures after antibiotic for group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Lab Clin Med* 1981; 98: 326-335.
- 16.- Komaroff AL, Aronson MD, Pass TM, Ervin CT, Branch WT, Schachter J. Serologic evidence of chlamydial and mycoplasmal pharyngitis in adults. *Science* 1983; 222: 927-929.
- 17.- Gerber MA, Ryan RW, Tilton RC, Watson JE. Role of *Chlamydia trachomatis* in acute pharyngitis in young adults. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 993-994.
- 18.- Charnock DR, Chapman GD, Taylor RE, Wozniak A. Recurrent tonsillitis. The role of *Chlamydia* and *Mycoplasma*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 507-508.
- 19.- McCue JD. Group G streptococcal pharyngitis. Analysis of an outbreak at a college. *JAMA* 1982; 248: 1333-1336.
- 20.- Ryan WJ. Throat infection and rash associated with an unusual *Corynebacterium*. *Lancet* 1972; 2: 1345-1347.
- 21.- Banck G, Nyman M. Tonsillitis and rash associated with *Corynebacterium haemolyticum*. *J Infect Dis* 1986; 154: 1037-1040.
- 22.- Huovinen P, Lahtonen R, Ziegler T, Meurman O, Hakkarainen K, Miettinen A, Arstila P, Eskola J, Saikku P. Pharyngitis in adults: the presence and coexistence of viruses and bacterial organisms. *Ann Intern Med* 1989; 110: 612-616.
- 23.- Safak MA, Haberal I, Kilic D, Gocmen H. Necrotizing fasciitis secondary to peritonsillar abscess: a new case and review of eight earlier cases. *Ear Nose Throat J* 2001; 80: 824-830, 833.
- 24.- Galazka AM, Robertson SE. Diphtheria: changing patterns in the developing world and the industrialized world. *Eur J Epidemiol* 1995; 11: 107-117.
- 25.- Bachiller Luque P, Pérez Castillon JL, Martín Luquero M, Mena Martín FJ, de la Lama López Areal J, Pérez Pascual P, Mazon MA, Herreros Guilarte V. Descripción preliminar de un brote epidémico de tularemia en Valladolid. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 789-793.
- 26.- Nouwen J, Smets F, Rombaux P, Hamoir M, Sokal EM. Acute tonsillitis as the first manifestation of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111: 165-168.
- 27.- Rosen G, Samuel J, Vered I. Surface tonsillar microflora versus deep tonsillar microflora in recurrent acute tonsillitis. *J Laryngol Otol* 1977; 91: 911-913.
- 28.- Brook I, Yocum P, Shah K. Surface vs core-tonsillar aerobic and anaerobic flora in recurrent tonsillitis. *JAMA*. 1980; 244: 1696-1698.
- 29.- Surow JB, Handler SD, Telian SA, Fleisher GR, Baranak CC. Bacteriology of tonsil surface and core in children. *Laryngoscope* 1989; 99: 261-266.
- 30.- Kurien M, Stanis A, Job A, Brahmadathan, Thomas K. Throat swab in the chronic tonsillitis: how reliable and valid is it? *Singapore Med J* 2000; 41: 324-326.
- 31.- Colreavy MP, Nanan D, Benamer M, Donnelly M, Blaney AW, O'Dwyer TP, Cafferkey M. Antibiotic prophylaxis post-tonsillectomy: is it of benefit? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 50: 15-22.
- 32.- Kindo AJ, Somu L, Srikanth P, Varadraj M, Lakshmanan K. Role of surface swab, core swab and fine needle aspiration in isolating the core bacteria in inflamed tonsils. *Indian J Pathol Microbiol* 2001; 44: 293-295.
- 33.- Brook I. The role of beta-lactamase producing bacteria and bacterial interference in streptococcal tonsillitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 439-442.
- 34.- Brook I. The role of beta-lactamase-producing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar infection. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 601-607.
- 35.- Grahm E, Holm SE, Roos K. Penicillin tolerance in beta-streptococci isolated from patients with tonsillitis. *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 421-426.
- 36.- Fujimori I, Goto R, Kikushima K, Hisamatsu K, Murakami Y, Yamada T. Investigation of oral alpha-streptococcus showing inhibitory activity against pathogens in children with tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 33: 249-255.
- 37.- Osterlund A, Engstrand L. An intracellular sanctuary for *Streptococcus pyogenes* in human tonsillar epithelium-studies of asymptomatic carriers and in vitro cultured biopsies. *Acta Otolaryngol* 1997; 117: 883-888.
- 38.- Bussi M, Carlevato MT, Panizut B, Omede P, Cortesina G. Are recurrent and chronic tonsillitis different entities? An immunological study with specific markers of inflammatory stages. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996; 523: 112-114.
- 39.- Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1881-1884.
- 40.- Roos K, Grahm E, Lind L, Holm S. Treatment of recurrent streptococcal tonsillitis by recolonization with alpha-streptococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 318-319.
- 41.- Dagan R, Ferne M, Sheinis M, Alkan M, Katzenelson E. An epidemic of penicillin-tolerant group A streptococcal pharyngitis in children living in a closed community: mass treatment with erythromycin. *J Infect Dis* 1987; 156: 514-516.
- 42.- Okada N, Tatsuno I, Hanski E, Caparon M, Sasakawa C. *Streptococcus pyogenes* protein F promotes invasion of HeLa cells. *Microbiology* 1998; 144 (Pt 11): 3079-3086.
- 43.- Neeman R, Keller N, Barzilai A, Korenman Z, Sela S. Prevalence of internalisation-associated gene, prtF1, among persisting group-A streptococcus strains isolated from asymptomatic carriers. *Lancet* 1998; 352: 1974-1977.
- 44.- Ebenfelt A. Neutrophils are hyperactive in recurrent tonsillitis. *Acta Otolaryngol* 2002; 122: 206-209.
- 45.- Garcia Callejo FJ, Orts Alborch MH, Morant Ventura A, Costa Alcacer I, Velert Vila MM, Blay Galaud L. Niveles de superóxido dismutasa amigdal y eritrocitaria en niños con y sin amigdalitis de repetición. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 310-317.
- 46.- Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 205-211.
- 47.- Woodwell DA. National Ambulatory Medical Care Survey. 1998 Summary. Vital and Health Statistics. Series 13, Data From the National Health Survey 2000.
- 48.- Bisno AL. *Streptococcus pyogenes*. In: Mandell GL, Douglas, R. G., Bennett, J. E., eds., ed. *Infectious Diseases*. New York 1990:1519-1528.
- 49.- Bronze MS, Dale JB. The reemergence of serious group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *Am J Med Sci* 1996; 311: 41-54.
- 50.- Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Pediatrics* 1995; 96: 758-764.
- 51.- Givner LB, Abramson JS, Wasilaskas B. Apparent increase in the in-

- cidence of invasive group A beta-hemolytic streptococcal disease in children. *J Pediatr* 1991; 118: 341-346.
- 52.- Pichichero ME. Group A beta-hemolytic streptococcal infections. *Pediatr Rev* 1998; 19: 291-302.
- 53.- Stollerman GH. Rheumatic fever in the 21st century. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 806-814.
- 54.- Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 574-583.
- 55.- Bisno AL, Peter GS, Kaplan EL. Diagnosis of strep throat in adults: are clinical criteria really good enough? *Clin Infect Dis* 2002; 35: 126-129.
- 56.- Hoffmann S. An algorithm for a selective use of throat swabs in the diagnosis of group A streptococcal pharyngo-tonsillitis in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10: 295-300.
- 57.- Meland E, Digraen A, Skjaerven R. Assessment of clinical features predicting streptococcal pharyngitis. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 177-183.
- 58.- Nawaz H, Smith DS, Mazhari R, Katz DL. Concordance of clinical findings and clinical judgment in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 1104-1109.
- 59.- Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 113-125.
- 60.- Gwaltney JM, Bisno AL. Pharyngitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5 ed. Philadelphia 2000:656-662.
- 61.- Lauer BA, Reller LB, Mirrett S. Effect of atmosphere and duration of incubation on primary isolation of group A streptococci from throat cultures. *J Clin Microbiol* 1983; 17: 338-340.
- 62.- Schwartz RH, Gerber MA, McCoy P. Effect of atmosphere of incubation on the isolation of group A streptococci from throat cultures. *J Lab Clin Med* 1985; 106: 88-92.
- 63.- Komaroff AL, Pass TM, Aronson MD, Ervin CT, Cretin S, Winickoff RN, Branch WT. The prediction of streptococcal pharyngitis in adults. *J Gen Intern Med* 1986; 1: 1-7.
- 64.- Linder JA, Stafford RS. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians: a national survey, 1989-1999. *JAMA* 2001; 286: 1181-1186.
- 65.- Keahey L, Bulloch B, Jacobson R, Tenenbein M, Kabani A. Diagnostic accuracy of a rapid antigen test for GABHS performed by nurses in a pediatric ED. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 128-130.
- 66.- Tsevat J, Kotagal UR. Management of sore throats in children: a cost-effectiveness analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 681-688.
- 67.- Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris LJ, Chamovitz IR, Rammelkamp CHJ, Stolzer BL. Symposium on rheumatic fever and rheumatic heart disease: the role of the Streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med* 1951; 17: 149-156.
- 68.- Bass JW. Antibiotic management of group A streptococcal pharyngotonsillitis. *Pediatr Infect Dis J* 1981; 10: 543-549.
- 69.- Gerber MA, Markowitz M. Management of streptococcal pharyngitis reconsidered. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 518-526.
- 70.- Jersild T. Penicillin therapy in scarlet fever and complicating otitis. *Lancet* 1948; 1: 671-673.
- 71.- Breese BB. Treatment of beta hemolytic streptococcal infections in the home: Relative value of available methods. *JAMA* 1953; 521: 10-14.
- 72.- Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985; 253: 1271-1274.
- 73.- Randolph MF, Gerber MA, De Meo KK, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985; 106: 870-875.
- 74.- Nelson JD. The effect of penicillin therapy on the symptoms and signs of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3: 10-13.
- 75.- Betriu C, Sánchez A, Gómez M, Cruceyra A, Picazo JJ. Antibiotic susceptibility of group A streptococci: a 6-year follow-up study. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1717-1719.
- 76.- Baquero F, García Rodríguez JA, de Lomas JG, Aguilar L. Antimicrobial resistance of 914 beta-hemolytic streptococci isolated from pharyngeal swabs in Spain: results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 178-180.
- 77.- Gerber MA, Randolph MF, Chanatry J, Wright LL, De Meo K, Kaplan EL. Five vs ten days of penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1987; 141: 224-227.
- 78.- Brook I, Hirokawa R. Treatment of patients with a history of recurrent tonsillitis due to group A beta-hemolytic streptococci. A prospective randomized study comparing penicillin, erythromycin, and clindamycin. *Clin Pediatr (Phila)* 1985; 24: 331-336.
- 79.- Brook I. Treatment of patients with acute recurrent tonsillitis due to group A beta-hemolytic streptococci: a prospective randomized study comparing penicillin and amoxycillin/clavulanate potassium. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: 227-233.
- 80.- Kaplan EL, Johnson DR. Eradication of group A streptococci from the upper respiratory tract by amoxicillin with clavulanate after oral penicillin V treatment failure. *J Pediatr* 1988; 113: 400-403.
- 81.- Rosenstein BJ, Markowitz M, Goldstein E, Kramer I, O Mansky B, Seidel H, Sigler A, Tramer A. Factors involved in treatment failures following oral penicillin therapy of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1968; 73: 513-520.
- 82.- Romero Vivas J, Betriu C, Sánchez ML, Herranz B, Picazo JJ. Estudio de las bacterias productoras de betalactamasa en la flora faríngea en pacientes con faringitis aguda. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 13: 33-39.
- 83.- Tanz RR, Shulman ST, Sroka PA, Marubio S, Brook I, Yogev R. Lack of influence of beta-lactamase-producing flora on recovery of group A streptococci after treatment of acute pharyngitis. *J Pediatr* 1990; 117: 859-863.
- 84.- Betriu C, Campos E, Cabronero C, Fernández A, Picazo JJ, Noriega AR. Penicillin tolerance of group A streptococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 799-800.
- 85.- Kim KS, Kaplan EL. Association of penicillin tolerance with failure to eradicate group A streptococci from patients with pharyngitis. *J Pediatr* 1985; 107: 681-684.
- 86.- Revital Neeman, Nattan Keller, Asher Barzilai, Zinaida Korenman, Shlomo Sela. Prevalence of inter-nalised-associated gene, prtF1, among persisting group-A streptococcus strains isolated from asymptomatic carriers. *The Lancet* 1998; 352: 1974-77.
- 87.- Schwartz RH, Wientzen RL, Pedreira F, Feroli EJ, Mella GW, Guandolo VL. Penicillin V for group A streptococcal pharyngotonsillitis. A randomized trial of seven vs ten days' therapy. *JAMA* 1981; 246: 1790-1795.
- 88.- Bisno AL. Primary prevention of acute rheumatic fever: Quo vadis? *J Lab Clin Med* 1981; 98: 323-325.
- 89.- Shvartzman P, Tabenkin H, Rosentzwaig A, Dolginov F. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxycillin once a day. *BMJ* 1993; 306: 1170-1172.
- 90.- Feder HM, Gerber MA, Randolph MF, Stelmach PS, Kaplan EL. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics* 1999; 103: 47-51.
- 91.- Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-analysis supporting the concept of microbial co-pathogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 275-281.

- 92.- McCarty JM, Rentería A. Treatment of pharyngitis and tonsillitis with cefprozil: review of three multicenter trials. Clin Infect Dis 1992; 14 Suppl 2: S224-230; discussion S231-222.
- 93.- Pichichero ME, Cohen R. Shortened course of antibiotic therapy for acute otitis media, sinusitis and tonsillopharyngitis. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 680-695.
- 94.- Block SL, Hedrick JA, Tyler RD. Comparative study of the effectiveness of cefixime and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis in children and adolescents. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 919-925.
- 95.- Adam D, Hostalek U, Troster K. 5-Tagestherapie der bakteriellen Pharyngitis und Tonsillitis mit Cefixim. Vergleich zu einer 10tägigen Behandlung mit Penicillin V. Cefixim Studiengruppe. Klin Padiatr 1996; 208: 310-313.
- 96.- McCarty JM. Comparative efficacy and safety of cefprozil versus penicillin, cefaclor and erythromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis and tonsillitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 846-850.
- 97.- Giovanetti E, Montanari MP, Mingoia M, Varaldo PE. Phenotypes and genotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* strains in Italy and heterogeneity of inducibly resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1935-1940.
- 98.- Tzelepi E, Kouppari G, Mavroidi A, Zaphiropoulou A, Tzouveleakis LS. Erythromycin resistance amongst group A beta-haemolytic streptococci isolated in a paediatric hospital in Athens, Greece. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 745-746.
- 99.- Kataja J, Huovinen P, Skurnik M, Seppälä H. Erythromycin resistance genes in group A streptococci in Finland. The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 48-52.
- 100.- Betriu C, Casado MC, Gómez M, Sánchez A, Palau ML, Picazo JJ. Incidence of erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*: a 10-year study. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 33: 255-260.
- 101.- García Bermejo I, Cacho J, Orden B, Alos JI, Gómez Garcés JL. Emergence of erythromycin-resistant, clindamycin-susceptible *Streptococcus pyogenes* isolates in Madrid, Spain. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 989-990.
- 102.- Pérez Trallero E, Urbieto M, Montes M, Ayestaran I, Marimon JM. Emergence of *Streptococcus pyogenes* strains resistant to erythromycin in Gipuzkoa, Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 25-31.
- 103.- Bellido JL, García Saenz JA, Manzanares MA, Gutiérrez Zufiaurre MN, García Rodríguez JA. Resistencia a los macrólidos en *Streptococcus pyogenes*. Rev Esp Quimioter 1998; 11: 196-204.
- 104.- Seppälä H, Klaukka T, Vuopio Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. N Engl J Med 1997; 337: 441-446.
- 105.- Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, Dal Re R, Baquero F. *Streptococcus pyogenes* resistance to erythromycin in relation to macrolide consumption in Spain (1986-1997). J Antimicrob Chemother 2000; 46: 959-964.
- 106.- McCarty J, Hedrick JA, Gooch WM. Clarithromycin suspension vs penicillin V suspension in children with streptococcal pharyngitis. Adv Ther 2000; 17: 14-26.
- 107.- Still JG. Management of pediatric patients with group A beta-hemolytic *Streptococcus* pharyngitis: treatment options. Pediatr Infect Dis J. 1995; 14(Suppl 3A): S57-S61.
- 108.- Betriu C, Culebras E, Redondo M, Rodríguez Avial I, Gómez M, Boloix A, Picazo JJ. Prevalence of macrolide and tetracycline resistance mechanisms in *Streptococcus pyogenes* isolates and in vitro susceptibility to telithromycin. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 436-438.
- 109.- Giovanetti E, Montanari MP, Marchetti F, Varaldo PE. In vitro activity of ketolides telithromycin and HMR 3004 against Italian isolates of *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* with different erythromycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 905-908.
- 110.- Jalava J, Kataja J, Seppälä H, Huovinen P. In vitro activities of the novel ketolide telithromycin (HMR 3647) against erythromycin-resistant *Streptococcus* species. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 789-793.
- 111.- Bemer-Melchior P, Juvin ME, Tassin S, Bryskier A, Schito GC, Drugeon HB. In vitro activity of the new ketolide telithromycin compared with those of macrolides against *Streptococcus pyogenes*: influences of resistance mechanisms and methodological factors. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2999-3002.
- 112.- Brook I, Gober AE. Emergence of beta-lactamase-producing aerobic and anaerobic bacteria in the oropharynx of children following penicillin chemotherapy. Clin Pediatr (Phila) 1984; 23: 338-341.
- 113.- Mehra S, van Moerkerke M, Welck J, Sverrisson G, Sirotiakova J, Marr C, Staley H. Short course therapy with cefuroxime axetil for group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 452-457.
- 114.- Pichichero ME, Gooch WM, Rodriguez W, Blumer JL, Aronoff SC, Jacobs RF, Musser JM. Effective short-course treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. Ten days of penicillin V vs 5 days or 10 days of cefpodoxime therapy in children. Arch Pediatr Adolesc Med 1994; 148: 1053-1060.
- 115.- Gerber MA, Tanz RR. New approaches to the treatment of group A streptococcal pharyngitis. Curr Opin Pediatr. 2001; 13: 51-55.
- 116.- Kaplan EL, Gooch III WM, Nottario GF, Craft JC. Macrolide therapy of group A streptococcal pharyngitis: 10 days of macrolide therapy (clarithromycin) is more effective in streptococcal eradication than 5 days (azithromycin). Clin Infect Dis. 2001; 32: 1798-1802.
- 117.- Norrby SR, Rabie WJ, Bacarat P, Mueller O, Leroy B, Rangaraju M, Butticaiz-Irundayassamy E. Efficacy of short-course therapy with the ketolide telithromycin compared with 10 days of penicillin V for the treatment of pharyngitis/tonsillitis. Scand J Infect Dis 2002; 33: 883-890.
- 118.- Kaplan EL. The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state: an enigma. J Pediatr 1980; 97: 337-345.
- 119.- Gerber MA, Randolph MF, Mayo DR. The group A streptococcal carrier state. A reexamination. Am J Dis Child 1988; 142: 562-565.
- 120.- Betriu C, Romero J, Sánchez A, Sánchez ML, Gómez M, Picazo JJ. Estudio del estado de portador de estreptococos beta-hemolíticos de los grupos A, B, C y G. Enferm Infecc Microbiol Clin 1994; 12: 285-288.
- 121.- Tuner K, Nord CE. Impact of phenoxymethylpenicillin and clindamycin on microflora in recurrent tonsillitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994; 94: 278-280.
- 122.- Foote PA, Brook I. Penicillin and clindamycin therapy in recurrent tonsillitis. Effect of microbial flora. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 115: 856-859.
- 123.- Chaudhary S, Bilinsky SA, Hennessy JL, Soler SM, Wallace SE, Schacht CM, Bisno AL. Penicillin V and rifampin for the treatment of group A streptococcal pharyngitis: a randomized trial of 10 days penicillin vs 10 days penicillin with rifampin during the final 4 days of therapy. J Pediatr 1985; 106: 481-486.
- 124.- Milatovic D, Knauer J. Cefadroxil versus penicillin in the treatment of streptococcal tonsillopharyngitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8: 282-288.
- 125.- Llorente pendás JL, Suárez C. Indicaciones de amigdalectomía. Bol Pediatr 1999; 39: 72-75.
- 126.- Darrows DH, Siemens C. Indications for tonsillectomy and adenoidectomy. Laryngoscope 2002; 112(8pt 2): 6-10.