



Universitat Autònoma de Barcelona

TESIS DOCTORAL

IMPACTO DEL USO DE UN KIT DE DIAGNÓSTICO RAPIDO SOBRE LA
PRESCRIPCIÓN ANTIBIÓTICA EN LA FARINGOAMIGDALITIS AGUDA EN
ATENCIÓN PRIMARIA.

Febrero de MMXIII

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

TESIS DOCTORAL EN MEDICINA INTERNA

Doctorando: **Jordi Madurell i Fernandez.**

Directores:

Dr. Carles Llor Vila

Doctor en medicina. Profesor Universitat Rovira i Virgili.

Dr. Miquel Vilardell i Tarrés.

Catedrático de Medicina Interna. Hospital Vall Hebrón, UAB.

Título :

**IMPACTO DEL USO DE UN KIT DIAGNÓSTICO RAPIDO SOBRE LA PRESCRIPCION
ANTIBIÓTICA EN LA FARINGOAMIGDALITIS AGUDA EN ATENCION PRIMARIA.**

ESTUDIO FARINGOCAT.



Universitat Autònoma de Barcelona



INDICE

In memoriam	6
Agradecimientos	8
Premios y colaboraciones	9
Conflictos de intereses	10
Abreviaturas	11
Resumen	12
Introducción	19
Etiología de la faringitis	20
Patogénesis del EBHGA	27
Diagnóstico clínico	28
Complicaciones de la faringitis	34
Diagnóstico microbiológico	39
Diagnóstico serológico de la enfermedad estreptocócica	45
Sondas de ácido desoxiribonucleico	45
Amplificación de ácidos nucleicos a tiempo real	46

Técnicas antigénicas rápidas	46
Contrainmunolectroforesis	49
Técnicas de aglutinación	50
Inmunocromatografía	50
Enzimoimmunoanálisis- ELISA	51
Inmunofluorescencia	52
Métodos luminométricos	53
Utilización de las pruebas antigénicas rápidas en Atención Primaria	54
Tratamiento recomendado para las faringitis por EBHGA	60
Justificación de la Tesis	65
Objetivos	68
Objetivo principal	69
Objetivo secundario	69
Material y métodos	70
Diseño	71
Participantes	71
Criterios de inclusión	71
Criterios de exclusión	72
Criterios de abandono del estudio	72
Intervención	73
Variables de resultado	74
Cronograma de visitas	75
Consideraciones éticas	76
Análisis estadístico	77
Cálculo del tamaño muestral	77

Análisis principales	78
Resultados	79
Variables de resultado principal	82
Variables de resultado secundarias	84
Evolución de la faringitis	84
Resultado del cultivo y resistencias antimicrobianas	84
Validez de la Técnica antigénica rápida	86
Efectos adversos	88
Adecuación del tratamiento antibiótico	88
Discusión	89
Fortalezas y limitaciones del Estudio	90
Comparación con la bibliografía existente	91
¿Vale la pena utilizar técnicas antigénicas rápidas para alcanzar una diferencia de Prescripción antibiótica tan pequeña?	100
Implicaciones para futuros trabajos de investigación	105
Conclusiones	107
Bibliografía	109
Anexos	132
Colaboradores	138

In memoriam

*A nuestra querida compañera Montserrat,
alma mater del diseño de éste estudio.*

“La inteligencia consiste no sólo en el conocimiento, sino también en la destreza de aplicar los conocimientos en la práctica.”

Aristóteles (384-322 a.C)

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Mònica. Por su generosidad y paciencia.

Gracias a quienes me han ayudado, a todos, en especial a Carles Llor.

Dedicado a mi madre, hijos y familia.

El Estudio FaringoCat, recibió los siguientes:

PREMIOS Y COLABORACIONES

- *El estudio ha recibido una Beca FIS 2006. Exp. PIO61782.*
- *El estudio ha recibido el Primer Premio de las VII Ayudas para la investigación de Camfic 2006.*
- *Beca Semfyc 2007 Isabel Fernandez para ayuda a doctorandos.*
- *VIII Ajuts d'alliberament per la realització del doctorat a l'Atenció Primària. IDIAP Jordi Gol.*
- *Genzyme a través de Leti, proporcionó los Strep A OSOM.*
- *Deltalab proporcionó 900 Stuart Amies para el Estudio Faringocat.*

CONFLICTO DE INTERESES

El doctorando declara no tener conflicto de intereses con la Industria Farmacéutica con el contenido de ésta Tesis.

ABREVIATURAS

AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>
ACP	<i>American College of Physicians</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ALSO	<i>Antiestreptolisina O</i>
ADN	<i>Ácido desoxirribonucleico</i>
DE	<i>Desviación estándar</i>
EBHGA	<i>Estreptococo β-hemolítico del grupo A</i>
ELISA	<i>Inmunoensayo enzimático</i>
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
FDA	<i>Food and Drugs Administration (EUA)</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PCR	<i>Amplificación de ácidos nucleicos</i>
PYR	<i>Pirrolidonicarilamidasa</i>
Strep A	<i>Prueba antigénica de detección rápida para la detección de <i>S. pyogenes</i></i>
SEIMC	<i>Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica</i>
VIH	<i>Virus de la inmunodeficiencia humana</i>
WHO (OMS)	<i>Organización mundial de la salud.</i>

RESUMEN

Fundamento. La faringitis aguda es uno de los motivos más frecuentes de consulta de un médico de atención primaria y en la mayoría de los casos se prescribe un antibiótico. De hecho, éstos se prescriben en un porcentaje que oscila entre el 52% y el 89% de los casos en los países occidentales. Según la evidencia científica, sólo deben ser tratados con antibióticos los episodios de faringitis causados por el estreptococo β -hemolítico del grupo A (EBHGA). Sin embargo, esta etiología sólo representa el 10-30% de los episodios agudos en niños y el 10-15% de todos los casos en adultos. Esta tesis tuvo como objetivo principal evaluar el impacto de una prueba de detección rápida para la identificación del EBHGA (Strep A) en la utilización de antibióticos en la faringitis aguda. Alternativamente, este estudio tenía como objetivos secundarios conocer la microbiología de la faringitis, las resistencias bacterianas, la validez del Strep A y la adecuación de la utilización de antibióticos en esta enfermedad infecciosa.

Diseño. Ensayo clínico aleatorio, multicéntrico, sin técnicas de enmascaramiento, realizado en 2008.

Emplazamiento. Veinte centros de atención primaria de Cataluña.

Método. Se reclutaron pacientes de 14 a 60 años con faringitis aguda y al menos un criterio de Centor (fiebre, exudado faringoamigdalár, adenopatías laterocervicales dolorosa y/o ausencia de tos). Fueron criterios de exclusión la faringitis tratada con antibióticos en los últimos días o recurrencia de los síntomas, más de cinco episodios de faringitis en el último año, amigdalectomía, brote comunitario por EBHGA, inmunodepresión (quimioterapia, radioterapia, neoplasia activa, sida o en tratamiento inmunosupresor), valvulopatía, historia previa de fiebre reumática y aquellos pacientes que no otorgaron el consentimiento informado. Cada médico enroló los primeros diez pacientes. Los centros de salud fueron aleatorizados a una de las dos ramas de estudio: un grupo intervención, que consistió en la formación de los médicos en la utilización de la técnica antigénica rápida y se les dio Strep A en la consulta y un grupo control, a los que no se dio Strep A. Los médicos que trabajaban en los centros de atención primaria asignados al grupo de intervención fueron entrenados previamente para realizar la técnica de la recogida de la muestra faríngea correctamente con rotación vigorosa de las

amígdalas y faringe posterior sin tocar lengua, dientes ni encías. La técnica antigénica rápida utilizada en este estudio fue OSOM[®] Strep A (Genzyme). Todos los médicos enviaron un frotis faríngeo para cultivo al servicio de microbiología. Para calcular el tamaño de la muestra, se consideró que se tenían que reclutar 276 pacientes en cada brazo para detectar una reducción en la prescripción antibiótica del 85% en el grupo control al 75% en el grupo de intervención con una potencia de 90% y un nivel de significancia de 5% (hipótesis bilateral), considerando un 10% de pérdidas. Se realizó estadística descriptiva, pruebas de chi cuadrado, t de Student y mediciones de validez. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando $P < 0,05$.

Resultados. De los 557 pacientes reclutados, 543 fueron evaluados para el análisis (281 [51,7%] en el grupo de intervención y 262 [48,3%] en el grupo control). Se prescribieron antibióticos en 291 casos (53,6%), siendo amoxicilina el antibiótico más frecuentemente prescrito en 154 casos (52,9%). Los médicos de los centros que fueron asignados al grupo control prescribieron más antibióticos que los médicos que utilizaron las pruebas antigénicas rápidas (64,1% frente al 43,8%, $P < 0,001$). Cuantos más criterios de Centor presentaban los pacientes, mayor era el número de antibióticos prescritos, independientemente de la utilización o no del Strep A ($P < 0,001$). La evolución de los pacientes con faringitis fue similar independientemente de si tomaron o no antibióticos, siendo los efectos secundarios ligeramente mayor entre los que tomaron antibióticos. El EBHGA fue positivo en 88 casos de un total de 526 cultivos realizados (16,7%). Todas las cepas de EBHGA fueron sensibles a todos los β -lactámicos testados con porcentajes de resistencia frente a macrólidos entre el 2,3% y el 10,2%. El test de Strep A fue positivo en 60 casos (21,1%). La sensibilidad del test de Strep A utilizado en este estudio fue del 89,8% con una especificidad del 93,8%, un valor predictivo positivo del 75,9% y un valor predictivo negativo del 97,7%. Los antibióticos fueron prescritos en el 30,7% de los casos con resultados de Strep A negativos. Se observó inadecuación de la prescripción antibiótica en 226 casos (43%), siendo significativamente mayor en el grupo control que en el grupo de la intervención (60% frente al 26,9%; $P < 0,001$).

Conclusiones. A pesar de que en más del 30% de resultados negativos de Strep A se prescribieron antibióticos, las conclusiones de esta tesis apoyan la utilización de las técnicas antigénicas rápidas en la consulta del médico de atención primaria. Esta estrategia tiene un impacto importante reduciendo de forma significativa la prescripción de antibióticos entre adultos con faringitis aguda. Aunque el valor predictivo positivo

del Strep A utilizado no fue óptimo, su elevado valor predictivo negativo permite descartar la enfermedad cuando el resultado del test es negativo.

Registro del ensayo. ISRCTN2358778.

Resum

Fonament. La faringitis aguda és una de les raons més freqüents de consulta del metge d'atenció primària i en la major part dels casos es prescriu un antibiòtic. De fet, aquests es prescriuen en un percentatge que varia entre el 52% i el 89% dels casos en els països occidentals. Segons l'evidència científica només han de ser tractats amb antibiòtics aquells episodis de faringitis causats per estreptococ β -hemolític del grup A (EBHGA). No obstant això, aquesta etologia representa només el 10-30% dels episodis aguts en nens i 10-15% dels casos en adults. Aquesta tesi tenia com a objectiu principal avaluar l'impacte d'una prova de detecció ràpida per a la identificació de l'EBHGA (Strep A) en la utilització d'antibiòtics a la faringitis aguda. Alternativament, aquest estudi tenia com a objectius secundaris conèixer la microbiologia de la faringitis, les resistències bacterianes, la validesa de l'Strep A i la adequació de la utilització d'antibiòtics en aquesta malaltia infecciosa.

Disseny. Assaig clínic aleatori multicèntric, sense tècniques d'emascament, fet en el 2008.

Emplaçament. Vint centres d'atenció primària a Catalunya.

Mètode. Van ser reclutats pacients de 14 a 60 anys amb faringitis aguda i presència de com a mínim d'un criteri de Centor (febre, exsudat faringoamigdal·lar, adenopaties laterocervicals doloroses i/o absència de tos). Foren criteris d'exclusió la faringitis tractada amb antibiòtics en els darrers 15 dies o recurrència dels símptomes, més de cinc episodis de faringitis en el darrer any, amigdalectomia, brot comunitari per EBHGA, immunodepressió (quimioteràpia, radioteràpia, neoplàsia activa, sida o en tractament immunosupressor), valvulopatia, història prèvia de febre reumàtica i aquells pacients que no donaren el consentiment informat. Cada metge enrolà els primers deu pacients. Es van aleatoritzar els centres de salut a un dels dues branques d'estudi: un grup intervenció, que va consistir en la formació dels metges en la utilització de la tècnica antigènica ràpida i se'ls va donar Strep A a la consulta i un grup control, a qui no es va donar Strep A. Els metges d'atenció primària que treballaven en els centres d'atenció

primària assignats al grup d'intervenció van ser ensinistrats per realitzar la tècnica de la recollida de la mostra faríngia correctament amb rotació vigorosa de les amígdales i faringe posterior sense tocar llengua, dents ni genives. La tècnica antigènica ràpida emprada en aquest estudi va ser OSOM[®] Strep A (Genzyme). Tots els metges van enviar un frotis faríngi per a cultiu al servei de microbiologia. Per al càlcul de la mida mostral, es va considerar que s'havien de reclutar 276 pacients en cada branca per detectar una reducció en la prescripció antibiòtica del 85% en el grup control al 75% en el grup d'intervenció amb una potència del 90% i un nivell de significació del 5% (hipòtesi bilateral), considerant un 10% de pèrdues. Es va fer estadística descriptiva, proves de khi quadrat, t d'Student i mesuraments de validesa. Es van considerar diferències estadísticament significatives quan $P < 0,05$.

Resultats. Dels 557 pacients reclutats, 543 van ser avaluats per a anàlisi (281 [51,7%] en el grup intervenció) i 262 (48,3%) en el grup control). Es varen prescriure antibiòtics en 291 casos (53,6%), essent amoxicil·lina l'antibiòtic més freqüentment prescrit en 154 casos (52,9%). Els metges d'atenció primària dels centres que van ser assignats al grup control van prescriuen més antibiòtics que els metges que utilitzaren proves antigèniques ràpides (64,1% vs 43,8%, $P < 0,001$). Com més criteris Centor tenien els pacients, més gran era la prescripció d'antibiòtics, independentment de l'ús o no de l'Strep A ($P < 0,001$). L'evolució dels pacients amb faringitis va ser similar independentment de si van prendre o no antibiòtics, essent els efectes secundaris lleugerament més nombrosos entre els que prengueren antibiòtics. L'EBHGA va ser positiu en 88 casos d'un total de 526 cultius realitzats (16,7%). Totes les soques d'EBHGA van ser sensibles a tots els β -lactàmics testats amb percentatges de resistència enfront els macròlids entre el 2,3% i el 10,2%. El test d'Strep A va ser positiu en 60 casos (21,1%). La sensibilitat del test d'Strep A utilitzat en aquest estudi va ser del 89,8% amb una especificitat del 93,8%, un valor predictiu positiu del 75,9% i un valor predictiu negatiu del 97,7%. Els antibiòtics van ser prescrits en el 30,7% dels casos amb resultats negatius de l'Strep A. Hi va haver inadequació de la prescripció antibiòtica en 226 casos (43%), essent significativament més alta en el grup control que en el grup d'intervenció (60% vs. 26,9 %; $P < 0,001$).

Conclusions. A pesar de què els antibiòtics van ser prescrits en més del 30% dels resultats negatius de l'Strep A, les conclusions d'aquesta tesi dona suport al fet de disposar de tècniques antigèniques ràpides a la consulta del metge d'atenció primària.

Aquesta estratègia té un impacte important reduïnt significativament la prescripció d'antibiòtics entre els adults amb faringitis aguda. Encara que el valor predictiu positiu de l'Strep A utilitzat no va ser òptim, el seu elevat valor predictiu negatiu permet descartar la malaltia quan el resultat del test és negatiu.

Registre de l'assaig. ISRCTN2358778.

Abstract

Background. Acute pharyngitis is one of the most frequent reasons for a general practitioner consultation and in most cases an antibiotic is prescribed. In fact, a percentage ranging from 52% to 89% of the cases are treated with antibiotics in the Western countries. According to existing evidence only episodes caused by group A β -haemolytic streptococcus (GABHS) need to be treated with antimicrobials. However, this aetiology only accounts for 10-30% of the acute episodes in children and 10-15% of all the cases in adults. This thesis was aimed at evaluating the impact of a rapid antigen detection testing (RADT) for identifying GABHS on the utilisation of antibiotics for acute pharyngitis. This study had as secondary objectives to know the microbiology of the pharyngitis, the bacterial resistances, the validity of the RADT used and the appropriateness of the use of antibiotics in this infectious disease.

Design. Randomised controlled trial without masking techniques carried out in 2008.

Setting. Twenty primary care centres in Catalonia.

Method. Patients with acute pharyngitis aged 14 to 60 years and at least one Centor criterion (fever, tonsillar exudate, tender enlarged anterior cervical lymph nodes, or absence of cough) were recruited. Exclusion criteria were episodes of pharyngitis treated with antibiotics in the previous 15 days or recurrence of symptoms, patients with more than five episodes of pharyngitis over the last year, community outbreak of GABHS, immunosuppressed condition (chemotherapy, radiotherapy, active neoplasia, aids or immunosuppressive therapy), heart valve disease, previous history of rheumatic fever and those patients who refused giving the informed consent. Each physician was requested to enrol the first ten patients. Participant primary healthcare centres were randomly assigned to one of two study arms: an intervention group consisting of training on RADT and provision of these devices to the physicians and a control group, without RADT. Samples were taken by primary care physicians working in primary

health centres allocated to the intervention group who had been previously trained to perform the technique correctly with vigorous rotation of the tonsils and the posterior pharynx without touching the tongue, teeth, or gums. RADTs were undertaken with the OSOM[®] Strep A test (Genzyme). All the physicians were requested to send a pharyngeal swab for culture to the microbiology unit. For calculating the sample size, it was considered that 276 patients were required in each arm to detect a reduction in antibiotic prescription from 85% in the control group to 75% in the intervention group with a power of 90% and a level of significance of 5% (two-sided), allowing 10% for losses in the follow-up visits. Descriptive statistics, chi-square tests, Student t tests and validity measurements were performed. Only *P*-values <0.05 were considered statistically significant.

Results. Of the 557 adults enrolled, 543 could be evaluated for analysis (281 [51.7%] in the intervention group and 262 [48.3%] in the control group). Antibiotics were prescribed in 291 cases (53.6%), with amoxicillin being the most commonly antibiotic used in 154 cases (52.9%). General practitioners without access to RADT were more likely to prescribe antibiotics compared with those who performed rapid tests (64.1% versus 43.8%, *P*<0.001). The more Centor criteria the patients presented, the greater the number of antibiotics prescribed, regardless of whether RADT was available (*P*<0.001). The evolution of the patients with pharyngitis was similar regardless of whether or not they took antibiotics and side effects were slightly higher among those who took antibiotics. GABHS was positive in 88 cases out of a total of 526 cultures performed (16.7%). All strains of streptococci were particularly sensitive to all β -lactam agents tested with percentages of resistance to macrolides ranging from 2.3% to 10.2%. The RADT was positive in 60 cases (21.1%). The sensitivity of the RADT used in this study was 89.8% with a specificity of 93.8%, a positive predictive value of 75.9% and a negative predictive value of 97.7%. Antibiotics were prescribed in 30.7% of the cases with negative RADT results. Inappropriate antibiotic prescription was observed in 226 cases (43%), and was significantly greater in the control than in the intervention group (60% vs. 26.9%; *P*<0.001).

Conclusions. Even though more than 30% of negative RADT results resulted in antibiotic prescribing, the thesis findings support the use of RADT in the general practitioner consultation. This strategy has an important impact on reducing antibiotic prescription among adults with acute pharyngitis. Despite the fact that the positive

predictive value was not optimal, its high negative predictive value helps physicians to rule out this infectious disease with negative results.

Trial registration. ISRCTN2358778.

INTRODUCCIÓN

Se define la faringitis como la inflamación y/o la infección de la faringe y/o área periamigdalalar. Puede estar afectada tanto la orofaringe como la nasofaringe, adenoides y amígdalas. El término amigdalitis se refiere a la inflamación de las amígdalas y puede utilizarse indistintamente junto con el de faringitis. Muchas veces se utiliza el término faringoamigdalitis; de todas formas, en esta tesis voy a utilizar el término faringitis. En ocasiones la faringitis es parte de un síndrome, como el resfriado común o la gripe.

La faringitis aguda es una causa frecuente de visita al médico de familia y uno de los motivos infecciosos por los que más antimicrobianos se prescriben en Atención Primaria (*Bisno AL, 2001*). En Estados Unidos, se visitaron en 2007 aproximadamente 15 millones de pacientes por faringitis (*Carapetis JR et al, 2005a; Ebell MH et al, 2000*). Se estima además, que aproximadamente un 1–2% de todas las visitas médicas se deben a esta entidad, subiendo a un 6% si sólo se tienen en cuenta las visitas a los médicos de familia y pediatras (*Linder LA et al, 2005*). En base a los resultados llevados a cabo durante cuatro cohortes en distintos centros de salud de España, la faringitis representó la causa más frecuente de visita al médico de familia (*Picazo JJ et al, 2003*). En otro estudio efectuado en España se estimó que los casos de faringitis supusieron un 20% de las consultas por infecciones respiratorias y en un 75% aproximadamente de las mismas generaron prescripción de antibióticos (*Cenfor J et al, 2003*). La faringitis aguda presenta una serie de factores de riesgo, que depende de la causa subyacente. Son factores de riesgo de causas no infecciosas de faringitis el tabaquismo (o exposición a tabaquismo pasivo) y una historia de rinitis alérgica (*Kociolek LK et al, 2012*).

Etiología de la faringitis

La faringitis puede ser no infecciosa o infecciosa. Aunque la mayor parte de episodios de faringitis aguda obedece a una causa infecciosa, ciertamente muchos procesos no infecciosos pueden causar una irritación faríngea. Estas causas se suelen identificar bien haciendo una historia clínica y una exploración física. La anamnesis debe incluir la identificación del tabaquismo y la pobre humidificación del aire tanto en el hogar como en el trabajo. La inhalación o ingesta de sustancias cáusticas como productos químicos o humo pueden causar algún grado de traumatismo faríngeo y laríngeo. La disfagia y la sensación de cuerpo extraño deben hacernos sospechar de la presentación de un cuerpo

extraño, particularmente en niños pequeños. El reflujo gastroesofágico y la rinitis alérgica pueden ser también causa de dolor de garganta.

La faringitis infecciosa puede estar causada por diversos microorganismos. La faringitis viral es la causa más frecuente de faringitis infecciosa aguda. La causa más frecuente de faringitis es la provocada por los rinovirus, pero otros virus respiratorios, tales como adenovirus, virus respiratorio sincitial, influenzavirus, parainfluenzavirus y coronavirus son causas también frecuentes de faringitis. Otros microorganismos asociados son virus coxsackie, echovirus y virus del herpes simple. El metapneumovirus y el buca virus humano pueden causar infecciones del tracto respiratorio inferior en los niños pero sus roles como causantes de faringitis está actualmente en discusión (*Hustedt JW et al, 2010*). El virus de Epstein-Barr es causa frecuente de mononucleosis infecciosa; cuadro clínico que cursa con faringitis aguda y suele acompañarse de linfadenopatías y esplenomegalia. Las infecciones sistémicas por citomegalovirus, virus de la rubéola, sarampión y otros también pueden asociarse con faringitis aguda. A parte del virus de Epstein-Barr otros virus pueden causar una sintomatología específica que puede ayudarnos a conocer la etiología; así, por ejemplo, adenovirus suele causar conjuntivitis y linfadenopatía preauricular o el virus del herpes simple suele asociarse a gingivostomatitis (Tabla 1).

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también puede producir una faringitis. Aunque algunos pacientes con infección primaria por VIH pueden no tener signos y síntomas antes de la seroconversión, la mayoría desarrollan un síndrome retroviral agudo (*Schacker T et al, 1996*). La sintomatología suele iniciarse 1-5 semanas después de la introducción del virus y persiste durante 2 semanas de media aunque puede seguirse durante 8 semanas o más. Son síntomas frecuentes la fiebre y la fatiga, que se observan en el 90% de las ocasiones y la faringitis se suele observar en al menos el 70% de las ocasiones. El síndrome retroviral agudo puede confundirse con la mononucleosis infecciosa aunque en la infección por VIH la faringitis suele ser no exudativa, con menos adenopatías laterocervicales, ulceración mucocutánea y menos rash maculopapuloso (*Bisno AL, 2001*). Los anticuerpos frente a VIH pueden ser negativos en la fase aguda. El inicio del tratamiento antirretroviral durante la fase aguda puede mejorar la respuesta al tratamiento y reducir la transmisión del VIH (*Cohen MS et al, 2011*).

Tabla 1. Etiología viral de la faringitis

Virus	Patología	Frecuencia
Rhinovirus	Rinitis, rinofaringitis	30-40%
Coronavirus	Rinitis, rinofaringitis	<10%
Virus respiratorio sincitial	Bronquiolitis, neumonía, traqueo-bronquitis, rinitis y rinofaringitis en niños y adultos	5-10%
Influenzavirus A y B	Gripe, rinitis, rinofaringitis, bronquiolitis, neumonía y traqueobronquitis en niños, neumonía en adultos inmunodeprimidos	<10%
Parainfluenzavirus	Rinitis, rinofaringitis, bronquiolitis	<5%
Adenovirus	Rinofaringitis, fiebre faringoconjuntival, rinitis y neumonía en niños	<5%
Virus del herpes simple tipos 1 y 2	Faringoamigdalitis en adultos, gingivoestomatitis en niños	<10%
Enterovirus	Cuadros febriles con componente respiratorio. Rinitis y faringitis. Herpangina	1%
Virus de Epstein-Barr	Mononucleosis infecciosa	<5%
Citomegalovirus	Mononucleosis infecciosa	<1%

La etiología bacteriana causa el 5-40% de las faringitis agudas. De éstas, la más frecuente es la causada por *Streptococcus pyogenes* o estreptococo β -hemolítico del grupo A (EBHGA). El EBHGA es una bacteria grampositiva extracelular de gran importancia patogénica, ya que aparte de la faringitis es causante de la escarlatina, impétigo y síndrome del shock tóxico. Los distintos grupos de estreptococos se basan en la clasificación clásica de Rebecca Lancefield, a partir de la tipificación serológica basada en el carbohidrato A (N-acetilglucosamina) que le da el nombre, el cual es el responsable de la β -hemólisis, de gran interés para su aislamiento microbiológico en

placas de agar sangre (Facklam R, 2002). Se han serotipado más de 80 tipos de proteínas M e identificado su secuencia génica. El EBHGA es la bacteria que más frecuentemente causa faringitis, responsable del 20-30% de los episodios de faringitis aguda en la edad pediátrica y del 5-15% de los casos en adultos (Bisno AL, 1996; Ebell MH et al, 2000). De forma prioritaria afecta a niños entre 5 y 15 años, con un pico a los 7-8 años y su prevalencia aumenta en invierno y en el inicio de la primavera en países templados; es decir, en la época comprendida entre noviembre a mayo (Shulman ST et al, 2012). El EBHGA es también el patógeno más importante que hay que considerar en la faringitis por su rol bien establecido en el desarrollo de complicaciones no supuradas (principalmente, fiebre reumática y glomerulonefritis postestreptocócica) y supuradas (principalmente, abscesos periamigdalinos y retrofaríngeos, linfadenitis cervical, sinusitis, otitis media y mastoiditis) (Bessen D et al, 1989; Mandell GL et al, 1995; Stollerman GH, 1997). Aunque hay discusión en los últimos años se ha considerado clásicamente que EBHGA es la única causa frecuente de faringitis que requiere de un tratamiento antibiótico específico, cuyos principales objetivos son reducir la transmisibilidad y prevenir estas complicaciones (Molero JM et al, 2010; NICE, 2008; Shulman ST et al, 2012). El papel del EBHGA en la faringitis aguda está claramente establecido, aunque también existen portadores asintomáticos, en particular entre convivientes de un caso índice de infección estreptocócica.

Otros estreptococos β -hemolíticos, pertenecientes a los grupos C y G y con tamaño grande de colonia, también se han asociado con brotes de faringitis (Cimolai N et al, 1988; Gerber MA et al, 1991; Meier FA et al, 1990; Turner JC et al, 1997). Se han descrito numerosos brotes causados por estreptococos del grupo C (*Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*) que tienen su origen en el consumo de productos lácteos no pasteurizados. Las colonias pequeñas de estreptococos del grupo C (*Streptococcus anginosus*) deben ser consideradas como parte de la microbiota normal de la faringe. Tanto el estreptococo β -hemolítico del grupo C como el estreptococo β -hemolítico del grupo G causan faringitis que responden al tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, no se ha descrito la fiebre reumática como complicación de la faringitis originada por estos estreptococos β -hemolíticos, aunque sí se han descrito casos de glomerulonefritis aguda como complicación extremadamente infrecuente de faringitis por estreptococos del grupo C y otras complicaciones supurativas con ambos gérmenes (Cimolai N et al, 1988; Gerber MA et al, 1991; Scoggins L et al, 2010).

En la tabla 2 se describen los agentes bacterianos más frecuentes productores de faringitis. Entre las faringitis no estreptocócicas debemos destacar *Arcanobacterium haemolyticum*, aislado a partir de la piel y faringe de individuos sanos pero también se ha descrito como una causa de infección, especialmente faringitis en adolescentes y adultos jóvenes (Bisno AL, 2001). La faringitis asociada a este patógeno se acompaña generalmente de un rash similar al que se observa en la escarlatina (Mackenzie A et al, 1995; Nyman M et al, 1997). Se ha implicado también en infecciones cutáneas e invasivas como sinusitis, celulitis y septicemia, a menudo en combinación con otros patógenos. *Neisseria gonorrhoeae* puede producir faringitis de forma ocasional en pacientes que tienen contacto sexual orogenital. A pesar de la baja incidencia y de su difícil diagnóstico, debe incluirse en el diagnóstico diferencial de faringitis en adultos sexualmente activos, en grupos de alto riesgo y entre pacientes con gonorrea urogenital (Papp JR et al, 2007). Otra causa importante, aunque muy infrecuente, de faringitis es la causada por *Treponema pallidum*; en este caso, la infección faríngea se puede adquirir tras relaciones sexuales orogenitales. En este caso aparece el chancro faríngeo asociado a linfadenopatía (Gedela K et al, 2012). En el caso de sospecha de sífilis habría que realizar las pruebas serológicas correspondientes y se puede examinar una muestra del chancro mediante tinción con anticuerpos fluorescentes. *Yersinia enterocolitica* es una causa muy poco frecuente de faringitis en base a los datos de la literatura médica aunque también se ha descrito en nuestro país (García-Callejo FJ et al, 2011). También se ha documentado la faringitis por *Francisella tularensis*. La tularemia orofaríngea puede adquirirse a través del contacto con artrópodos o animales infectados. La recogida y el procesamiento de muestras para el aislamiento de *F. tularensis* suponen gran dificultad pues el microorganismo puede penetrar a través de la piel intacta y mucosas durante la recogida de la muestra o puede ser inhalado si se producen aerosoles sobre todo durante el procesamiento de las muestras (Długaiczek J et al, 2010). Se describe con frecuencia la tularemia como una infección adquirida en el laboratorio a pesar de que los casos de enfermedad son infrecuentes.

Otra causa de faringitis es la difteria, causada por *Corynebacterium diphtheriae* aunque su incidencia ha disminuido gracias a la vacunación. El signo esencial es el exudado faríngeo gris y grueso; esta pseudomembrana puede limitarse al área amigdalar pero si es grave, puede extenderse a la faringe, laringe y tráquea, causando una inflamación de toda la garganta y obstrucción aérea. La inmunidad frente a *C. diphtheriae* disminuye

con la edad; así, más del 90% de los escolares presentan anticuerpos mientras que sólo los presentan el 30% de los adultos a los 60-69 años (*Kretsinger K et al, 2006*). Aunque hay pocos casos en España cabe recordar que sigue siendo endémica en Rusia, África, América Latina, Asia y Oriente Medio. Debe sospecharse la infección si el paciente presenta factores de riesgo como una vacunación incompleta o un viaje a una región endémica. Se ha observado también una infección difteria-like causada por *Corynebacterium ulcerans* en algunos países, incluyendo países occidentales, aunque de forma muy infrecuente (*CDC, 2011; Tiwari TS et al, 2008*).

Las bacterias atípicas pueden originar también faringitis, principalmente cuadros recurrentes, pero su causa es poco frecuente (*Esposito S et al, 2008*). *Mycoplasma pneumoniae* produce principalmente traqueobronquitis y neumonía, aunque también se ha asociado a casos de faringitis recurrentes (*He XY et al, 2013*). *Chlamydomphila pneumoniae* y *Chlamydomphila psittaci* son causa de neumonía y en muchos casos se describe la faringitis como manifestación inicial de la infección. La verdadera incidencia de faringitis por estos microorganismos no se conoce, ya que generalmente el diagnóstico se realiza mediante técnicas serológicas.

En los últimos años está tomando mucha importancia la causa anaerobia como agentes productores de faringitis. El síndrome de Lemierre es una entidad clínica caracterizada por una infección orofaríngea aguda que origina una tromboflebitis de la vena yugular interna, así como embolismos sépticos múltiples que afectan preferentemente al pulmón (*Riordan T, 2007*). Afecta principalmente a adolescentes y adultos jóvenes. Es importante tenerla en consideración y mantener un alto índice de sospecha diagnóstica, ya que un tratamiento precoz es esencial para una evolución satisfactoria. La presentación típica de esta enfermedad es fiebre, malestar general, disfagia y antecedentes de faringitis en los días previos. Puede haber induración del borde anterior del esternocleidomastoideo y dolor cervical intenso, que son manifestaciones de tromboflebitis de la vena yugular interna. Los émbolos sépticos desde la vena yugular interna facilitan la diseminación metastásica de la enfermedad y la formación de abscesos en pulmón, hígado, articulaciones y otros lugares. El agente causal en la mayor parte de los casos es *Fusobacterium necrophorum*, bacilo gramnegativo, anaerobio estricto, saprofito habitual de la microbiota de la boca. En algunos casos pueden aislarse asociados otros anaerobios como *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides*, *Staphylococcus aureus* o *Peptostreptococcus* (*Chanin JM et al, 2011*). El diagnóstico

puede ser difícil por la rareza del cuadro; las técnicas de imagen, como la ecografía doppler y la tomografía axial computarizada con contraste, se utilizan para diagnosticar la trombosis de la vena yugular interna. El diagnóstico se confirma con el aislamiento microbiológico, en hemocultivos fundamentalmente, del microorganismo responsable. A parte de esta forma grave, algunos trabajos han puesto de manifiesto, con la utilización de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, que *F. necrophorum* puede ser causante de una faringitis no complicada (Amess JA et al, 2007; Batty A et al, 2005; Jensen A et al, 2007). Otros autores sugieren que podría tener también un papel en la faringitis recurrente o persistente (Batty A et al, 2005) y en los abscesos periamigdalinos (Klug TE et al, 2011a), aunque debido al hecho de que puede formar parte de la flora normal estos resultados son difíciles de interpretar (Klug TE et al, 2011b).

Tabla 2. Etiología bacteriana de la faringitis

Bacterias	Patología
EBHGA	Faringoamigdalitis, escarlatina
Estreptococos β -hemolíticos de los grupos C y G	Faringoamigdalitis
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Rash escarlataniforme, faringitis
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Faringoamigdalitis
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteria
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Síndrome de Lemierre
<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia orofaríngea
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Faringitis, enterocolitis
Gérmenes atípicos	Faringitis recurrentes e infecciones del tracto respiratorio inferior
Anaerobios diversos	Angina de Vincent

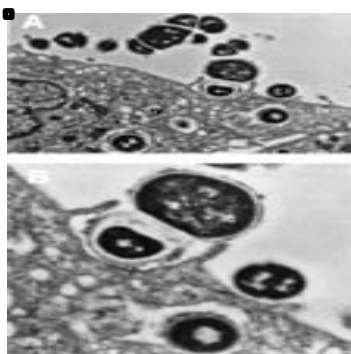
EBHGA: estreptococo β -hemolítico del grupo A

Patogénesis del EBHGA

El inicio es tras la unión de estreptocócicos ligandos de superficie con receptores específicos del huésped en células epiteliales faríngeas sin una gran fuerza de unión que no altera la flora previa; se creía que eran las proteínas M. Las proteínas llamadas adhesinas parece ser que son unas moléculas anfipáticas (ácido lipoteicoico) que participan en la unión en faringe y cuello. Los anticuerpos contra el ácido lipoteicoico inhiben dicha unión a las células epiteliales. Hasta la actualidad se han descrito hasta 11 adhesinas del EBHGA, incluyendo proteína M, ácido lipoteicoico, proteína F, etc. (Caparon MG et al, 1991; Courtney HS et al, 1994; Dale JB et al, 1994; Ellen RP et al, 1972). También se ha demostrado que dichas adhesinas tienen capacidad invasiva a nivel intracelular (como *Listeria* y *Salmonella* spp.) (Lapenta D et al, 1994) y se requiere la presencia de la proteína M1. La mayor evidencia de que la invasión intracelular es más que un fenómeno de laboratorio proviene de los pacientes con amigdalitis recurrentes.

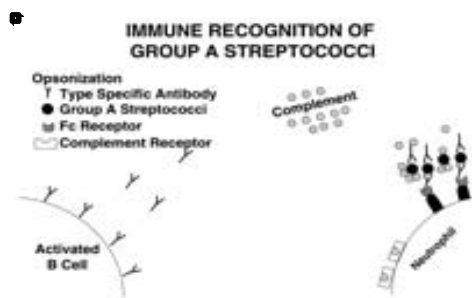
Existen 2 teorías patogénicas sobre la internalización del estreptococo, una sería el rol que juega el estreptococo colonizador y su emergencia produciría patogénesis. La otra teoría correlacionaría más la patogénesis según la profundidad de la internalización. Probablemente ambas teorías sean ciertas (Schrager HM et al, 1996; Lapenta D et al, 1994). En la figura 1 se observa mediante una imagen de microscopio electrónico la internalización de estreptococos en células faríngeas humanas en laboratorio.

Figura 1. Internalización de estreptococos en células faríngeas humanas



Los EBHGA no pueden ser fagocitados por la proteína M de superficie y por el ácido hialurónico capsular. Se establecen 2 mecanismos posibles, uno sería la unión del factor H que inhibiría la vía del complemento al ser el factor H un regulador de la vía del complemento del factor C3b (Horstmann R et al, 1988); también la capacidad antifagocítica puede deberse a una unión de fibrinógeno en la superficie de la proteína M (Pérez-Casal J et al, 1995) (Figura 2).

Figura 2. Esquema que muestra la opsonización



Esquema (arriba) que muestra cómo el sistema inmune el estreptococo del grupo A y usa la opsonización con el complemento contra la proteína M u otra superficie molecular capaz de generar anticuerpos opsonicos. Los receptores Fc, presentan el antígeno a los macrófagos para inducir a la fagocitosis.

Diagnóstico clínico

Discernir la causa etiológica de la faringitis es clínicamente complicado. De hecho, los signos y síntomas de la faringitis causada por virus o por bacterias son inespecíficos. Los hallazgos clínicos que suelen acompañar a la faringitis aguda causada por EBHGA son dolor de garganta, a menudo con aparición brusca, fiebre, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y dolor abdominal, inflamación y/o presencia de exudado amigdalares y adenitis cervical. Los factores epidemiológicos que sugieren una infección estreptocócica son edad entre 5 y 15 años, presentación en invierno o principios de primavera y antecedente de contacto previo con otro paciente infectado por EBHGA. Sin embargo ninguno de estos factores es específico de la faringitis por EBHGA. La aparición concomitante de conjuntivitis, coriza, tos, exantema, estomatitis, pequeñas lesiones ulceradas y diarrea se asocia más frecuentemente con la etiología viral (Tabla 3).

Tabla 3. Sospecha etiológica según manifestaciones clínicas de la faringitis

	Viral	Bacteriana
Edad	< 4 años y > 45 años	5-15 años
Estacional	Variable	Invierno-primavera
Inicio	Gradual	Brusco
Síntomas	Fiebre leve. Odinofagia leve	Fiebre elevada. Odinofagia importante
Otros síntomas	Tos, conjuntivitis, rinitis, mialgias, diarrea, ronquera, estomatitis ulcerativa, exantema viral	Cefalea, náuseas, vómitos, abdominalgia, exantema escarlatinaforme, petequias en el paladar
Faringe	Eritematosa Exudado (65%)	Inflamación importante. Exudado (70%)

Es fundamental que ante un paciente con faringitis, el médico debe sospechar aquellas causas que necesitan tratamiento antimicrobiano; en primer lugar la infección por EBHGA (Arroll B, 2005); por otra, todas las causas raras que requieren de tratamiento específico, como aquellas infecciones faríngeas causadas por *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae*, VIH y *F. necrophorum*. La infección faríngea causada por EBHGA es una causa frecuente de absentismo laboral, con una estimación de más de dos días de baja por episodio (García-Rodríguez JA et al, 2003; Linder JA et al, 2001). Además, los costes económicos de la faringitis estreptocócica sólo en Estados Unidos se estima en un rango que oscila entre los 224 y los 539 millones de dólares anuales, incluyendo los costes indirectos relacionados con el absentismo laboral de los padres (Pfoh E et al, 2008). Por ello, el principal objetivo del diagnóstico de una faringitis aguda es detectar la faringitis por EBHGA, así como identificar las causas poco frecuentes pero frente a las cuales se dispone de tratamiento específico.

Como he comentado anteriormente, la mayoría de autores recomienda el empleo de antibióticos para el tratamiento de la faringitis causada por EBHGA, ya que ésta se ha mostrado efectiva para reducir aunque de forma muy marginal la duración de la

sintomatología, concretamente en 16 horas, porque previene las complicaciones tempranas y tardías, y porque reduce la propagación y transmisión de la infección por EBHGA a otras personas, principalmente miembros de la familia, compañeros de clase y otros contactos íntimos del paciente (*Lindbæk M et al, 2006; Pichichero ME et al, 1987*). Según la revisión de la *Cochrane Library*, con la inclusión de 27 ensayos clínicos con un total de 12.835 casos de faringitis, de cada 100 pacientes tratados con antibióticos, comparado con el grupo de pacientes asignados al grupo placebo, se produce un caso menos de fiebre reumática, dos casos menos de otitis media aguda y tres casos menos de abscesos periamigdalinos (*American Academy of Paediatrics, 2006; Spinks A et al, 2011*). No obstante, en esta revisión se incluyeron trabajos publicados en las décadas de los cincuenta y sesenta, en un momento donde había mayor incidencia de fiebre reumática que en nuestros días (*Marijon E et al, 2012*). Por lo tanto, en un paciente con faringitis aguda es necesario descartar la presencia de EBHGA como agente etiológico (*Bisno AL et al, 2002; Spinks A et al, 2011*).

Más de la mitad de los contactos con faringitis se tratan con antibióticos en el mundo occidental, con porcentajes de prescripción antibiótica que oscilan entre el 52% al 98% entre los adultos con faringitis aguda (*Cooper RJ et al, 2001; Demelker RA et al, 1991; Gonzales R et al, 1997; Linder JA et al, 2001; Llor C et al, 2010; McCaig LF et al, 2002; Neumark T et al, 2010; Neuner JM et al, 2003; Nyquist AC et al, 1998; Patterson CA et al, 2003*). Sin embargo, el EBHGA es la causa de tan sólo el 5-30% de los casos de faringitis aguda y es aún menos frecuente en adultos, que baja a un 5-15% de todas las faringitis a partir de los 14 años (*Bisno AL, 1996; Cooper RJ et al, 2001; Ebell MH et al, 2000; Komaroff Al et al; 1986; Linder JA et al, 2001*).

Esta divergencia se debe a la poca validez de los criterios clínicos para discernir la causa estreptocócica del resto de causas. Diversos estudios han evaluado escalas de predicción clínicas que aumentan las probabilidades de infección causada por EBHGA (*Breese BB et al, 1954; Centor RM et al, 1981; McIsaac WJ et al, 1998, McIsaac WJ et al, 2004*). Las recomendaciones de la *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* sugieren que el uso de un sistema de puntuación clínica puede ayudar a reducir el tratamiento innecesario de antibióticos (*Shulman ST et al, 2012*). En un trabajo realizado en 1981 con 286 adultos que acudían a los servicios de urgencias de la Universidad de Virginia, Centor et al (*Centor RM et al, 1981*) desarrollaron un sistema de puntuación con cuatro criterios (exudado faringoamigdalal, adenopatías

laterocervicales dolorosas, fiebre y ausencia de tos). Esta escala de decisión clínica se validó en adultos pero no en niños. Esta escala fue modificada posteriormente con la inclusión de la edad en un estudio canadiense que se efectuó con 600 pacientes con tres años o más (*McIsaac WJ et al, 1998*). En ambas escalas los autores sumaban un punto por cada uno de los criterios presentes, oscilando la puntuación global de 0 a 4 (*Centor RM et al, 1981*). En la escala de McIsaac se utilizó además la edad, sumando un punto cuando la edad era menor de 15 años y restando un punto cuando la edad era mayor de 45 años (*McIsaac WJ et al, 1998*). La escala modificada de Centor se adoptó unos años más tarde en 2004 (*McIsaac WJ et al, 2004*) (Tabla 4). En un estudio de validación efectuado recientemente se observó que ambas escalas son buenas de forma que cuantos más puntos se tienen, más probabilidad hay de presentar infección por EBHGA (*Fine AM et al, 2012*). Para la escala de McIsaac, los autores adoptaron una puntuación que osciló entre 0 y 4, de forma que cuando el resultado global era menor de 0 se redondeaba a 0 y cuando era cinco se bajaba a cuatro puntos, por lo que la escala también osciló de 0 a 4 (*Fine AM et al, 2012*). Existe una evidencia muy clara de que los pacientes con ninguno o con sólo un criterio presentan un riesgo muy bajo de infección por EBHGA y, por tanto, no necesitan de ningún abordaje ni diagnóstico ni terapéutico (*Centor RM et al, 1981; McIsaac WJ et al, 2004*). Las guías de práctica clínica más influyentes tales como la IDSA (*Shulman ST et al, 2012*), la *American College of Physicians* (ACP) (*Gerber MA et al, 2009*), la *American Heart Association* (AHA) (*Snow V et al, 2001*) así lo recomiendan. El *National Institute for Health and Clinical Excellence* británico (NICE, 2008) y la *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (*Pelucci C et al, 2012*) van más allá y consideran que incluso los pacientes que presentan dos criterios no deberían ser cribados.

La mayoría de expertos opinan que no pueden usarse estas escalas de puntuación clínica sin una evaluación adicional para el diagnóstico de la faringitis por EBHGA porque los médicos acostumbramos a sobreestimar la probabilidad de infección por esta causa (*Gerber MA et al, 2009; Poses RM et al, 1985; Shulman ST et al, 2012*). Esto está apoyado por dos estudios de buena calidad que mostraron que los pacientes con cuatro criterios presentaban menos del 60% de probabilidad de presentar un cultivo faríngeo positivo para EBHGA (*Centor RM et al, 1981; McIsaac WJ et al, 2004*) (Tabla 5). Por tanto, el uso de estas escalas no es suficiente para conocer con exactitud si un paciente presenta una faringitis causada por EBHGA o no (*Wannamaker LW, 1972*).

Tabla 4. Escalas de predicción clínica de infección por estreptococo β -hemolítico del grupo A. Strep score

Escala de Centor		Escala de McIsaac	
Criterios	Puntos	Criterios	Puntos
Historia de fiebre	1	Historia de fiebre	1
Exudado faringoamigdalal	1	Exudado faringoamigdalal	1
Adenopatías laterocervicales dolorosas	1	Adenopatías laterocervicales dolorosas	1
Ausencia de tos	1	Ausencia de tos	1
		Edad	
		< 15 años	1
		15-45 años	0
		>45 años	-1

Tabla 5. Probabilidad de infección por estreptococo β -hemolítico del grupo A según el strep score

Número de criterios	Probabilidad de infección por <i>Streptococcus pyogenes</i>
0	< 8%
1	5- 16%
2	8 – 32%
3	25 – 50%
4	39 – 57%

*Se tienen en cuenta tanto los criterios de Centor como los de McIsaac. Con la escala de McIsaac la puntuación de 5 pasa a ser 4 y la -1 pasa a 0

Los porcentajes más altos se hallan en estudios efectuados en niños de 5 a 14 años. Los porcentajes más bajos se observan en mayores de 15 años

Estas escalas predicen tan sólo probabilidad de infección por EBHGA. La infección por estreptococo β -hemolítico del grupo C y G presentan una clínica parecida a la que causa EBHGA (*Lindbæk M et al, 2005; Meier FA et al, 1990; Turner JC et al, 1993; Zwart S et al, 2000*).

Sin embargo, independientemente de si los pacientes reciben o no un tratamiento antibiótico, el 85% de pacientes con faringitis aguda permanece asintomático al cabo de la primera semana de tratamiento en base a los resultados de la revisión de la *Cochrane Library* (*Spinks A et al, 2011*). En un estudio de pacientes con amigdalitis en 17 países europeos se halló que la duración media de fiebre era de 2-3 días, independientemente de la utilización o no de antibióticos (*Touw-Otten F et al, 1992*). Aún sin tratamiento, la fiebre y los síntomas se resuelven habitualmente en unos pocos días después del inicio de la enfermedad (*Brink WR et al, 1951; Middleton DB et al, 1988; Peter G et al, 1977; Spinks A et al, 2011; Zwart S et al, 2003*). Además, las complicaciones graves son muy infrecuentes en la actualidad (*Little P et al, 1996; Petersen I et al, 2007*).

Cuando a un paciente con faringitis se le prescribe un tratamiento antibiótico adecuado para la infección por EBHGA y el paciente persiste con sintomatología al cabo de 48 horas de haber iniciado el tratamiento deben barajarse distintas explicaciones: el paciente puede presentar una complicación supurativa limitando de esta forma la respuesta al tratamiento antimicrobiano, como un absceso retrofaríngeo o periamigdalino, o una adenitis supurativa, requiriendo una intervención quirúrgica; alternativamente, puede presentarse una faringitis viral y ser portador crónico de EBHGA. Los síntomas de la faringitis viral se resuelven generalmente al cabo de 3-7 días (*Lindbæk M et al, 2006*). Otra explicación es administrar al paciente un antibiótico para el cual puede haber resistencias, como por ejemplo, con un tratamiento macrólido.

No hay que olvidar que el uso excesivo de antibióticos puede conducir a efectos secundarios y a la aparición de resistencias antibióticas (*Costelloe C et al, 2010; Pichichero ME, 1995*). No hay duda que la razón fundamental que subyace en la sobreprescripción de antibióticos en la faringitis aguda es la dificultad de obtener un diagnóstico etiológico rápido y correcto. Además, los médicos a menudo creemos que los pacientes esperan que se les prescriba un antibiótico y, en caso de la duda, los médicos de familia son más propensos a prescribir un antibiótico (*Butler CC et al, 2001*). Además, el uso innecesario de tratamiento antibiótico en la faringitis conlleva

una “medicalización” de un problema banal, que se asocia a una mayor frecuentación al médico de familia en futuras ocasiones (*Little P et al, 1997*).

Complicaciones de la faringitis

Las complicaciones supurativas de la faringitis por EBHGA se producen por diseminación de la infección a estructuras contiguas, incluyendo el absceso periamigdalino, el absceso retrofaríngeo, la linfadenitis cervical, la sinusitis, la otitis media y la mastoiditis. Las complicaciones no supurativas son condiciones postinfecciosas mediadas inmunológicamente. La fiebre reumática es la más importante y la que representa mayor morbilidad y mortalidad asociada con la valvulopatía reumática (Tabla 6).

Tabla 6. Complicaciones de la faringitis causada por el estreptococo β -hemolítico del grupo A

Complicaciones supurativas	Complicaciones no supurativas
Absceso periamigdalino	Fiebre reumática
Absceso retrofaríngeo	Glomerulonefritis postestreptocócica aguda
Linfadenitis cervical	Artritis reactiva postestreptocócica
Sinusitis	
Otitis media	
Mastoiditis	

El diagnóstico de la **fiebre reumática** aguda se basa en los famosos criterios de Jones y se manifiestan al cabo de un media de 2 ó 3 semanas después de la aparición de la faringitis por EBHGA (Tabla 7). Esta complicación es prevenible si se administra un tratamiento antibiótico adecuado en los primeros 9 días desde el inicio de los síntomas de la faringitis (*Catanzaro FJ et al, 1954; Wannamaker LW et al, 1951*).

Tabla 7. Criterios de Jones revisados de fiebre reumática aguda* (*Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever, 1992*)

Criterios mayores	Criterios menores
Carditis	Fiebre
Poliartritis migratoria	Artralgias
Corea de Sydenham	Elevación de la velocidad de sedimentación globular o de la proteína C reactiva
Eritema marginatum	Intervalo PR prolongado en el electrocardiograma
Nódulos subcutáneos	Evidencia de infección estreptocócica previa (cultivo positivo para EBHGA)

*El diagnóstico se establece cuando hay dos criterios mayores o uno mayor y dos criterios menores en asociación con una infección estreptocócica reciente

EBHGA: estreptococo β -hemolítico del grupo A

La mejor prevención de la fiebre reumática es la administración de antibióticos en pacientes con infección por EBHGA. Una vez que el paciente ha desarrollado una fiebre reumática o una valvulopatía reumática se halla en una situación de alto riesgo de presentar nuevos episodios de fiebre reumática y de progresión de la valvulopatía con cuadros subsiguientes de faringitis estreptocócica. Por consiguiente, son necesarias estrategias de prevención secundaria para reducir la morbilidad y la mortalidad en pacientes con una historia previa de fiebre reumática. En el momento del diagnóstico de la fiebre reumática debe iniciarse un tratamiento para la faringitis estreptocócica y una vez completado deberá iniciarse una pauta profiláctica. Según las guías de la AHA debe priorizarse el tratamiento con penicilina G benzatina cada 3-4 semanas por vía intramuscular (*Gerber MA et al, 2009*).

La **glomerulonefritis postestreptocócica** aguda, que ocurre generalmente a los 10–14 días después de la infección por EBHGA, se caracteriza por hematuria, proteinuria, uremia e hipertensión. A diferencia de la fiebre reumática, la glomerulonefritis puede presentarse tanto en la faringitis como en las infecciones cutáneas y no se previene con el tratamiento antibiótico adecuado (*Rammelkamp CH Jr, 1953*). Algunos científicos

han intentado estudiar la asociación de las infecciones por el EBHGA con los tics y con el trastorno obsesivo-compulsivo en niños prepuberales, aunque todo esto no se ha esclarecido aún (*Shulman ST, 2009*).

Tanto la fiebre reumática como la valvulopatía reumática afectan aproximadamente unos 20 millones de personas en todo el mundo. Cada año, se estima que aproximadamente 233.000 personas mueren de las complicaciones de la fiebre reumática, preferentemente por valvulopatía reumática, siendo la causa principal de muertes cardíacas en todo el mundo en pacientes menores de 50 años. La Organización Mundial de la Salud estima que unas 500.000 personas adquieren la fiebre reumática en todo el mundo y que un 60% de éstos desarrollan valvulopatía (*Carapetis JR et al, 2005b*). La frecuencia con que se presentan la fiebre reumática y la glomerulonefritis postestreptocócica aguda viene determinada por una serie de variables. La principal, muy probablemente, viene determinada por la frecuencia de infección por EBHGA en una comunidad ya que es más probable que ocurran durante olas epidémicas de infección por EBHGA que en épocas endémicas. La relación entre un aumento en la incidencia de fiebre reumática durante los brotes de infecciones de EBHGA se ha documentado de forma clara entre los militares (*Centers for Disease Control, 1988*). En un estudio se observó un incremento de 10 veces en la tasa de fiebre reumática durante una infección causada por EBHGA en un centro de instrucción militar (*Centers for Disease Control, 1988*). Además, el potencial reumatogénico y nefritogénico de los serotipos de EBHGA varía de forma significativa (*Metzgar D et al, 2011; Shulman ST et al, 2010*), preferentemente por las diferencias en los factores de virulencia, como la proteína M y el factor de opacidad sérico, entre las cepas de EBHGA (*Shulman ST et al, 2010*). Dependiendo por tanto de las cepas presentes en una comunidad dependerá de la frecuencia de complicaciones asociadas que puedan presentarse (*Gerber MA et al, 2004*). De todas formas, en el mundo occidental y a partir de la década de 1980 la fiebre reumática inició un declive y la glomerulonefritis postestreptocócica parece no sólo desaparecer sino no estar tan clara su relación con el EBHGA (*Spinks A et al, 2011*). No obstante, en la década de los noventa han reaparecido cepas invasivas con brotes del serotipo M1 predominantemente, en Suecia y Estados Unidos (*Holm SE, 1996*). La fiebre reumática es sin embargo una complicación muy infrecuente en la actualidad (*Little P et al, 1996; Petersen I et al, 2007*). Los serotipos M relacionados con fiebre reumática son el 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19 y 24 (*Kaplan MH et al, 1989; Mandell GL et al,*

1995; Stollerman GH, 1997). Los serotipos M relacionados con la glomerulonefritis son el 2, 49, 57, 59, 60 y 61 (Mandell GL et al, 1995; Stollerman GH, 1997). La familia de estreptococos con secuencia de proteína M genómica (proteína M), se incluyen moléculas antifagocíticas y proteínas unidoras de inmunoglobulinas. Se han caracterizado unos 9 antígenos implicados en la toxicidad del patógeno así como unas 11 adhesinas. La fuerte resistencia de EBHGA a la fagocitosis se debe al factor H y al bloqueo del factor C5 del sistema del complemento. Mimetismos moleculares tendrían un papel en los mecanismos autoinmunes para que se desencadene una fiebre reumática o una glomerulonefritis aguda (pero sigue en estudio). Una línea de investigación interesante en estudio sería conseguir proteína M y C5 peptidasa recombinantes para producir vacunas (Cunningam MW, 2000).

La **corea de Sydenham**, que se trata de una alteración del movimiento caracterizada por movimientos irregulares rápidos preferentemente en cara y extremidades, puede ocurrir como única manifestación de la fiebre reumática y se presenta de forma característica varios meses después de una faringitis por EBHGA.

La **artritis reactiva postestreptocócica** es una entidad distinta de la fiebre reumática. A diferencia de la fiebre reumática, la artritis es la única manifestación y se presenta justo después de la faringitis, aproximadamente 10 días después, y su respuesta al ácido acetilsalicílico o a los antiinflamatorios no esteroideos es mucho menos importante que la observada en la artritis asociada a la fiebre reumática.

La **angina de Vincent** es una infección de la cavidad oral caracterizada por faringitis, presencia de exudado membranoso, aliento fétido y úlceras orales. Es infrecuente en niños, pero sí se presenta en adultos que tienen una mala higiene bucal, estrés o una enfermedad sistémica grave. Está causada por ciertas especies aerobias como *Borrelia* spp. y anaerobias como *Fusobacterium* spp. Para confirmar el diagnóstico, además de la clínica y la exploración, se debe realizar una tinción de Gram de las úlceras bucales en la que se observarán espiroquetas, bacilos fusiformes y leucocitos polimorfonucleares. El cultivo no es útil para el diagnóstico de esta enfermedad.

El **absceso periamigdalino y faríngeo** es una colección purulenta localizada entre la cápsula amigdalina, el músculo constrictor superior de la faringe y el músculo palatofaríngeo. Es la complicación más frecuente de una infección amigdalina. El absceso retrofaríngeo afecta fundamentalmente a niños menores de 5 años, en los que se

produce la infección de los ganglios linfáticos situados entre la pared posterior de la faringe y la fascia prevertebral. El absceso parafaríngeo se sitúa lateralmente al músculo constrictor superior de la faringe y cerca de la carótida, y suele deberse a la complicación de un absceso periamigdalino, aunque en ocasiones son de naturaleza idiopática. Clínicamente se caracteriza porque en el curso de una amigdalitis aguda, aparece odinofagia y disfagia intensa, otalgia refleja, mal estado general y fiebre elevada, trismos, y voz gangosa con sialorrea. A la exploración se aprecia un abombamiento unilateral de la amígdala hacia la línea media con el consiguiente desplazamiento de la úvula hacia el lado sano. La palpación de los ganglios linfáticos de la región mandibular suele ser dolorosa.

El **absceso retrofaríngeo** se manifiesta habitualmente con fiebre elevada, odinofagia acentuada que puede comprometer la alimentación, e incluso estridor y disnea por obstrucción de la vía aérea. A la exploración se aprecia un abombamiento en la pared faríngea posterior. Este signo es difícil de detectar en niños pequeños debido al tamaño de la orofaringe y al acúmulo de secreciones en la hipofaringe y en la cavidad oral. Los síntomas más frecuentes del absceso parafaríngeo son el dolor y tumefacción cervical, seguido por la odinofagia y en menor medida por el trismus y tortícolis. Si un paciente con absceso periamigdalino presenta una clínica atípica, como cierta profusión de pared faríngea, edema de epiglotis, o los síntomas anteriormente indicados, se debe sospechar una extensión al espacio parafaríngeo. Asimismo, la imagen típica de abombamiento amigdalino y el desplazamiento contralateral de la úvula son signos menos evidentes si el absceso periamigdalino se ha convertido en parafaríngeo. Suele tratarse de una infección polimicrobiana con participación de la microbiota aerobia (*EBHGA*, *S. aureus*, *H. influenzae*) y anaerobia (*Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, y *Peptostreptococcus* spp.). La presencia del absceso se confirma mediante la punción-aspiración. La colección extraída se enviará al laboratorio para cultivo. Las exploraciones de imagen como la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética dan a conocer la extensión del absceso.

Otra complicación es el **pioderma y las enfermedades de la piel**. Las afecciones por estreptococos en la piel son estacionales, predominan en los meses templados y puede causar pioderma y cuando la infección se asocia a *S. aureus*, produce impétigo, enfermedad contagiosa fundamentalmente en niños que producen costras melicéricas altamente contagiosas. Las variedades que causan pioderma o infecciones cutáneas no

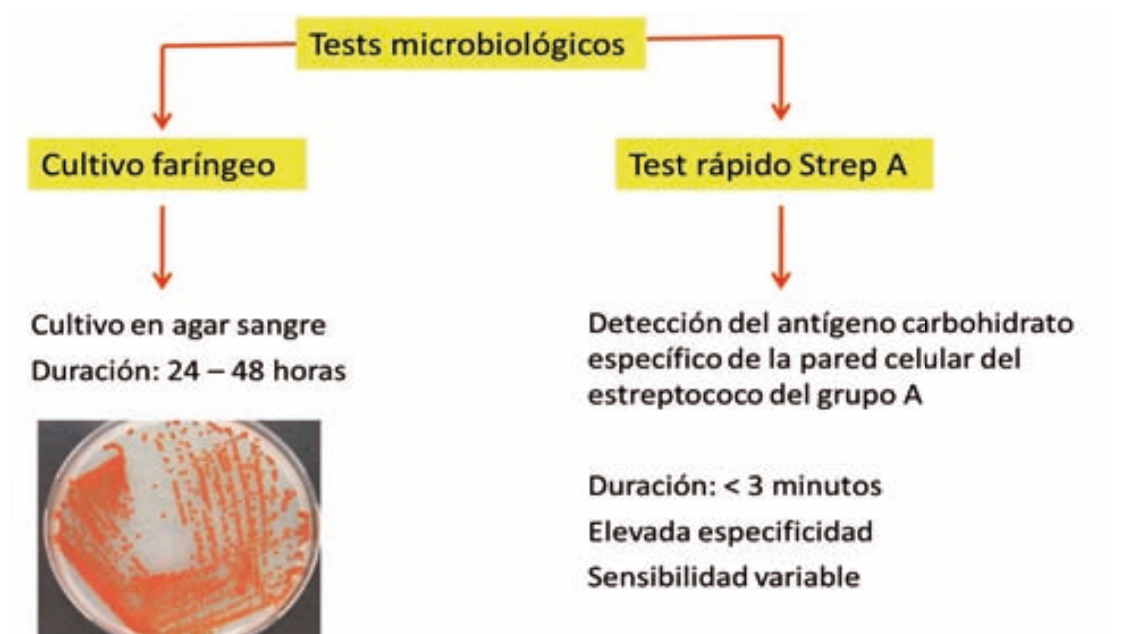
producen fiebre reumática, sí en cambio cabe la hipótesis de tener relación con la glomerulonefritis postestreptocócica. La celulitis y la erisipela pueden ser causadas por los grupos A, B, C y G. Las exotoxinas termogénicas, conocidas como superantígenos estreptocócicos, son los responsables del rash, de la lengua aframbuesada y de la descamación cutánea en la escarlatina.

Otra complicación, aunque infrecuente, lo representan las enfermedades invasivas por estreptococos, tales como el **síndrome del shock tóxico**, la **fascitis necrotizante** y la **septicemia** (Ahmed S et al, 1998; Con el et al, 1987; Kaul R et al, 1997; Schwartz B, 1997; Stevens DL et al, 1989). La virulencia con la que el EBHGA se debe a las exotoxinas termogénicas A, B y C así como a la exotoxina F. Son otras toxinas con alta actividad mitogénica las que confieren mayor virulencia, actúan a través del sistema mayor de histocompatibilidad y linfocitos T que liberan interleucinas y citoquinas inflamatorias. El tratamiento de las enfermedades invasivas con antibióticos no es siempre efectivo con una mortalidad que puede superar el 50%. El tratamiento de elección en estos casos es probablemente la clindamicina (Stevens DL, 1988).

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico microbiológico de la infección faríngea se halla resumido en la figura 3.

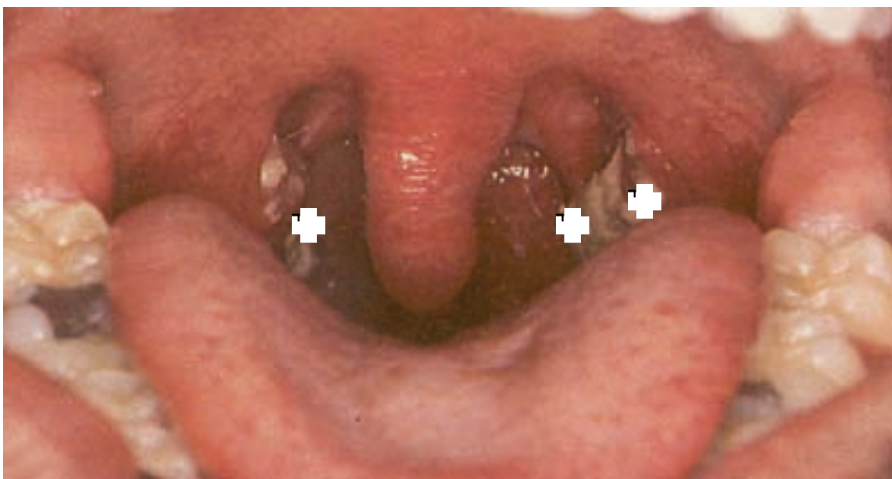
Figura 3. Tests microbiológicos disponibles



El cultivo del exudado faringoamigdalario es la técnica de referencia o *gold standard* para realizar el diagnóstico etiológico de la faringitis (Bisno AL et al, 2002; Cenjor J et al, 2003). Sin embargo, el tiempo que conlleva la obtención de los resultados del cultivo hace que su empleo en atención primaria sea prácticamente inexistente. Es por ello, que la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan no hacerlo en la práctica clínica. La muestra debe obtenerse tan pronto como sea posible tras la aparición de los síntomas y antes de instaurar tratamiento médico. La muestra se debe obtener con hisopos de Dacron o alginato cálcico; con la ayuda de un depresor se inmoviliza la lengua y se realiza la toma del área amigdalario y faríngea posterior.

Es fundamental evitar rozar la torunda con la úvula, la mucosa bucal, los labios o con la lengua, tanto antes como después de la toma. Un niño que es incapaz de cooperar requiere muchas veces de una inmovilización del cuello para poder mejorar la técnica de la recogida. Las áreas donde deben recogerse el frotis se exponen en la figura 4 (Brien JH et al, 1985). La torunda se introducirá en un tubo con medio de transporte tipo Amies-Stuart. Incluso en las mejores circunstancias, el cultivo de las muestras de exudado faríngeo presenta sus limitaciones debido a la variabilidad en la obtención, la ausencia de métodos de laboratorio estandarizados, la existencia de portadores asintomáticos y el tiempo de diagnóstico.

Figura 4. Áreas donde deben recogerse el frotis faríngeo



La muestra debe trasladarse lo más rápidamente posible al laboratorio después de su obtención. El límite para aceptar la muestra en el laboratorio es un máximo de 24 horas a temperatura ambiente. Esta debe estar correctamente identificada con el nombre del paciente y tipo de muestra y se acompañará siempre de una hoja de solicitud de análisis microbiológico. Se debe comprobar siempre que el contenedor de la muestra es adecuado (contiene medio de transporte) y en caso contrario se procederá a rechazarla. Sería deseable que se hicieran constar en la petición datos clínicos de interés. En el laboratorio se comprobará que los datos de la solicitud coinciden con los de la muestra y se procederá a su procesamiento previa asignación de un número de registro. Se puede consultar información más detallada de este proceso en el procedimiento de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el laboratorio de microbiología) (*Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 1993*).

Se debe inocular una placa de agar sangre (preferentemente de carnero al 5%) con la torunda. Hay que asegurarse de rotar la torunda de modo que toda su superficie quede en contacto sobre el primer cuadrante de inoculación en la placa. A continuación se extiende la muestra con un asa estéril por los tres cuadrantes restantes de la placa, con el fin de obtener colonias bien aisladas. Finalmente se deben hacer varias incisiones en el medio con la misma asa de siembra, para favorecer la visualización de la β -hemólisis que sugiere la presencia de EBHGA.

La placa con el medio de agar-sangre se incuba en estufa con 5% de CO₂ a 35°C durante 24 horas. En caso de negatividad se debe reincubar hasta 48 h. Otra alternativa para el cultivo consiste en sembrar la muestra de la forma anteriormente descrita en una placa de agar sangre e incubarla en anaerobiosis 48 h a 35°C o bien sembrarla en medio de agar sangre selectivo (como por ejemplo agar sangre con colistina y ácido nalidíxico, CNA). Si se realiza correctamente, el cultivo del frotis faríngeo en una placa de agar sangre presenta una sensibilidad del 90-95% para la detección de la faringitis por EBHGA (*Gerber MA, 1984; Schwartz RH et al, 1985*).

En caso de sospecha de infección por *Neisseria*, los medios de cultivo utilizados para la siembra serán enriquecidos y selectivos: Thayer-Martin, Martin-Lewis, New York City o GC. Todos estos medios tienen antibióticos (vancomicina, colistina, nistatina, trimetoprim) que inhiben el crecimiento de la microbiota normal. Debe inocularse también una placa de agar chocolate, dado que algunas cepas de *N. gonorrhoeae* pueden

inhibirse por los antibióticos que contienen los medios selectivos. Se deben incubar las placas a 35°C en atmósfera con 5% de CO₂ durante 72 h. En la interpretación de los resultados debe conocerse que las colonias de EBHGA miden >0,5 mm de diámetro, son blancas o grises y algunas tienen apariencia mucosa. Los bordes son enteros, están rodeadas por una zona relativamente amplia de β-hemólisis, que es mayor en zonas con baja tensión de oxígeno, y no producen catalasa.

Las pruebas definitivas para la identificación de EBHGA una vez confirmadas las características ya descritas son la presencia de cualquier halo de inhibición con un disco con 0,04 unidades de bacitracina, la detección de pirrolidónilarilamidasa (PYR) y la detección del antígeno A de Lancefield mediante la utilización de sistemas comercializados. La duración de la incubación del cultivo también afecta la exactitud diagnóstica (Kellogg JA, 1990). La identificación de los estreptococos β-hemolíticos del grupo C y G relacionados con faringitis aguda se indica en la tabla 8.

Tabla 8. Identificación de estreptococos β-hemolíticos con significado clínico en pacientes con faringitis aguda

Especie	Antígeno de Lancefield	Bacitacina	PYR	Sorbitol	Trehalosa
<i>S. pyogenes</i>	A	Sensible	+	-	+
<i>S. dysagalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	C	Resistente	-	-	+
<i>S. dysagalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	G	Resistente	-	-	+
<i>S. dysagalactiae</i> subsp. <i>zooepidemicus</i>	C	Resistente	-	+	-

PYR= pirrolidónilarilamidasa

La clasificación serológica de Lancefield estratifica los grupos de estreptococos por sus diferencias inmunogénicas (antígenos) y los polisacáridos de membrana (grupos A, B, C, F y G) o por el ácido lipoteicoico (grupo D) (*Lancefield R, 1928*). El grupo A se trata del carbohidrato N-acetil-B-D-glucosamina (*Koneman EW et al, 1997*).

En la infección estreptocócica hay que tener en cuenta que existen cepas de EBHGA y *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* denominadas variantes hemolisina-deficientes que no producen hemólisis o producen α -hemólisis en agar sangre. Para potenciar su actividad hemolítica se recomiendan medios selectivos y diferenciales con colistina, ácido nalidíxico y pH 7,5 ajustado con tampón PIPES (CNA-P). Su contribución en la faringitis estreptocócica está aún por dilucidar, ya que estas cepas en muchos casos están infravaloradas si se emplean medios de agar sangre convencionales.

La detección de anticuerpos antiestreptocócicos mediante técnicas serológicas no es útil para el diagnóstico de faringitis por EBHGA pues la presencia de anticuerpos específicos refleja contacto previo con el antígeno y no necesariamente infección activa. Sólo sería útil la detección de dichos anticuerpos para documentar la infección estreptocócica previa en pacientes con sospecha de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis postestreptocócica.

La detección de *A. haemolyticum* no requiere un procesamiento especial de la muestra. Es un bacilo grampositivo aerobio y de lento crecimiento, por lo que se recomienda la incubación de los cultivos durante 72 h, es inmóvil y no produce catalasa. Esta especie perteneció al género *Corynebacterium* hasta hace pocos años. Produce β -hemólisis en agar sangre. Se han descrito dos morfotipos de colonia y el tipo rugoso es el que se aísla con más frecuencia a partir de muestras respiratorias. El laboratorio debe de informar la presencia de *A. haemolyticum* en muestras faríngeas siempre que el crecimiento sea moderado o abundante.

Para el aislamiento de *N. gonorrhoeae* es fundamental el procesamiento rápido de la muestra; incluso en el mismo momento de su obtención. Si esto no fuera posible, se debe introducir el hisopo en un medio de transporte y mantener la muestra a temperatura ambiente. Dadas las consecuencias sociales y médico-legales que puede tener el diagnóstico de una infección de transmisión sexual en una localización extragenital es importante confirmar su identificación a nivel de especie mediante dos métodos independientes, como puede ser la identificación bioquímica y mediante sondas de

ácido desoxirribonucleico [Accuprobe *N. gonorrhoeae* Culture Confirmation Test (Gen Probe, Inc.)]. Las técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la ligasa han mejorado la detección en muestras faríngeas. Sin embargo este tipo de técnicas, no basadas en el cultivo, no han sido aprobadas aún por la *Food and Drug Administration* para su utilización en muestras rectales y faríngeas y no se pueden recomendar para este tipo de diagnóstico.

El cultivo de *M. pneumoniae* no se realiza en la mayoría de los laboratorios asistenciales ya que los medios necesarios para el aislamiento son caros y complejos, el procedimiento para cultivo es laborioso y el tiempo de incubación es prolongado. Por este motivo, el diagnóstico de la infección por *M. pneumoniae* sigue basándose en las técnicas serológicas. La fijación de complemento fue la técnica de referencia durante años y aún se utiliza en muchos laboratorios. Actualmente también se dispone de técnicas de inmunofluorescencia o enzimoimmunoensayo.

No existe método de referencia para el diagnóstico de *C. pneumoniae* y de *C. psittaci* y en muchos laboratorios se emplean métodos no estandarizados, lo que condiciona que el diagnóstico de la infección por estos patógenos sea muy variable. Al ser microorganismos de difícil aislamiento las técnicas moleculares podrían tener utilidad, sin embargo aún no se ha aprobado su comercialización. El diagnóstico serológico de la infección por *C. pneumoniae* no afecta al manejo del paciente, ya que se requieren dos muestras de suero para demostrar seroconversión; sin embargo es la mejor herramienta para los estudios epidemiológicos. La única técnica con la que se han obtenido buenos resultados es la microinmunofluorescencia. Esta técnica utiliza como antígeno cuerpos elementales purificados especie-específicos y es la técnica serológica recomendada como referencia. El diagnóstico de *T. pallidum* es fundamentalmente serológico.

Los laboratorios deberían informar la presencia de *Arcanobacterium* spp. en los cultivos faríngeos en aquellos casos en los que se cultive en un número elevado (de moderado a abundante). La tinción de Gram no es adecuada para el diagnóstico de la infección faríngea por *N. gonorrhoeae*, dada la presencia de neisserias saprofitas en la microbiota faríngea normal. Se debe informar la presencia de cualquier número de colonias de *N. gonorrhoeae* en un frotis faríngeo. Es un tema controvertido la información de rutina de *N. meningitidis*, ya que hacerlo implicaría que el microorganismo es patógeno y que requiere tratamiento, cuando de hecho la mayor parte de las veces forma parte de la microbiota comensal. La presencia de *N. meningitidis* en cultivos faríngeos sólo se debe

informar si se aísla en abundancia o si el clínico ha especificado su investigación con fines epidemiológicos.

Diagnóstico serológico de la enfermedad estreptocócica: antiestrepolisina O, antiDNAsa y otros

El huésped responde con una plétora de anticuerpos contra componentes intra y extracelulares de la bacteria. Los anticuerpos anti M son los encargados de la inmunidad frente a las reinfecciones. Las antiestrepolisinas (ASLO) son los anticuerpos que nos sirven para determinar si el huésped ha estado infectado previamente. Desde 1932, Todd determinó que a partir de 166 unidades Todd se concluía que había infección previa (*Todd EW, 1932*). Por debajo los 2 años, más del 50% de los niños tienen títulos ASLO por encima de 50 unidades Todd pero el 0% tienen > 166 uTodd. Durante la infección estreptocócica, todos los anticuerpos extracelulares se mantienen elevados de manera paralela. Excepto en la nefritis y el pioderma por estreptococo, el anticuerpo que se eleva es el antiDNAsa B. Las infecciones cutáneas tampoco necesariamente incrementan los títulos de las ASLO. Para el diagnóstico de la fiebre reumática es imperativo confirmar infección por EBHGA y no es válido el cultivo faríngeo. En la fiebre reumática los títulos ASLO acostumbran a ser superiores a 200 uTodd a los 2 meses tras el debut (*Bisno A et al, 1995; Shet A et al, 2002*). Como que las ASLO se mantienen elevadas durante mucho tiempo sin que el paciente tenga una infección aguda, su determinación no se aconseja en la práctica clínica (*Johnson DR et al, 2010; Kaplan EL et al, 1971*).

Sondas de ácido desoxirribonucleico (ADN)

Las sondas de ADN (Group A Streptococcus Direct test; Gen Probe, Inc., San Diego, CA) detectan secuencias de ácido ribonucleico ribosómico específicos del EBHGA por quimioluminiscencia. La sensibilidad y especificidad son 86-94,8% y 95-100%, respectivamente, en comparación con el cultivo. Los resultados están disponibles en 2 horas aproximadamente y se requiere de un equipo especializado para su realización. Tiene la ventaja de que la lectura de los resultados es objetiva.

Amplificación de ácidos nucleicos a tiempo real

Otra opción diagnóstica es la utilización de amplificación de ácidos nucleicos (PCR), que ofrecen la ventaja de dar resultados relativamente rápidos con una sensibilidad y especificidad comparables a las observadas con el cultivo faríngeo (*Uhl JR et al, 2003*). Comparado con el cultivo, la PCR a tiempo real (LightCycler Strep-A assay; Roche Applied Science, Indianapolis, Ind.), presentan una sensibilidad y especificidad del 93% y 98%, respectivamente. La duración de la realización de la técnica es de 1,5 horas aproximadamente y se requiere de un equipamiento especializado. Sin embargo, su uso no es rutinario en la práctica médica y menos en el ámbito de la atención primaria. Actualmente no se realiza de rutina en los laboratorios asistenciales.

Técnicas antigénicas rápidas

El diagnóstico de confirmación del EBHGA se obtiene mediante distintos métodos. El cultivo en placas de agar es el *gold standard* para el diagnóstico de faringitis (*Facklam R, 1997*), placas en un medio enriquecido con agar sangre y con cotrimoxazol para inhibir el crecimiento de otras bacterias (otros saprófitos de la boca), en la zona de sembrado es donde produce hemólisis y puede detectarse visualmente a las 24-48 horas, es el caso del EBHGA y se llama hemólisis β , las zonas de hemólisis son resemebradas para aislar el estreptococo al crecer en nuevas colonias. La no hemólisis o crecimiento α lo producen el resto de estreptococos, se calcula que son el 5% de los casos.

La principal desventaja del cultivo para el diagnóstico de la faringitis estreptocócica es el tiempo que se tarda en obtener resultados. En los años 80 y ante la necesidad de obtener resultados con mayor rapidez, se desarrollaron técnicas de detección de antígeno del EBHGA en muestras faríngeas tomadas con torunda (*Facklam R, 1997; Koneman EW et al, 1997*). Estas técnicas presentan la ventaja de la disponibilidad del resultado en el mismo momento de la consulta. Se basan en la detección del carbohidrato de la pared celular del EBHGA, solubilizado tras su extracción ácida, mediante una reacción inmunológica. Los primeros sistemas comercializados utilizaban una técnica de aglutinación con látex. A continuación se desarrollaron técnicas de enzimoimmunoensayo con puntos de corte claramente definidos y que tienen mejores resultados en cuanto a la sensibilidad de la prueba para poderse utilizar en la práctica clínica.

Hay 4 técnicas de detección de anticuerpos: la seroaglutinación, el inmunoensayo enzimático (ELISA), el inmunoensayo óptico y el procedimiento ELISA modificado. La técnica de detección rápida de estreptococo en faringe es de sencilla aplicación en consulta médica, se trata de que mediante un hisopo estéril, se frota la zona amigdalara y la parte posterior de la faringe sin tocar otras partes de la boca, los hisopos son depositados en cubetas y se le añade un reactivo que contiene anticuerpos antiestreptocócicos (Tabla 9). Mediante la técnica ELISA puede visualizarse en pocos minutos la presencia o no de dichos antígenos estreptocócicos con una alta sensibilidad y especificidad a modo de unas líneas coloreadas en un tira reactiva.

Tabla 9. Pasos a seguir para llevar a cabo una determinación de una técnica antigénica rápida

Pedir consentimiento al paciente que se va a realizar el test y por qué se hace. Es necesario disponer de una fuente de luz y de un depresor si es necesario
Ponerse guantes
Para la toma de la muestra hay que frotar alguna/s de las zonas que se muestran en la diapositiva anterior
Es importante no tocar con el hisopo lengua ni encías ni dientes ni mejilla, para evitar la contaminación de la muestra con flora de la cavidad oral
En caso de hacerlo mal, despreciar la muestra y volver a repetir el procedimiento
Una vez finalizada la prueba, se tira el hisopo en un contenedor para productos biológicos

Las técnicas inmunológicas de detección de antígenos nos permiten detectar la presencia de microorganismos o de fragmentos de los mismos en las muestras clínicas. El desarrollo de estas técnicas se inició con el propósito de poder acelerar el diagnóstico de las enfermedades infecciosas tratando de superar algunos de los inconvenientes, especialmente la lentitud, de las técnicas convencionales. Qué duda cabe que disponer de resultados rápidos es de utilidad para el manejo clínico y terapéutico de los pacientes. Son técnicas especialmente útiles en aquellos casos en que el microorganismo causal crece lentamente o bien, no crece en los medios de cultivo. Además, los resultados de

los mismos no se ven alterados por la administración previa de antimicrobianos. Como inconvenientes principales de las mismas cabe destacar que no ofrecen información sobre la sensibilidad del microorganismo detectado a los antimicrobianos, y que en algunos casos no han alcanzado los niveles de sensibilidad y especificidad deseados.

Las técnicas de detección de antígeno son técnicas inmunológicas que se fundamentan en la afinidad antígeno-anticuerpo. Definiríamos el antígeno como aquella molécula estructural o metabólica de origen microbiano que es reconocida como extraña por el organismo humano y que es capaz de desencadenar una respuesta inmunitaria. Por otro lado, un anticuerpo es una gammaglobulina sintetizada por las células plasmáticas en respuesta a la estimulación ejercida por un antígeno, con el que reacciona de forma específica, gracias a la correspondencia entre sus estructuras. De forma que si disponemos de anticuerpos específicos podemos detectar los antígenos correspondientes en una muestra clínica. Esta es la base de las técnicas de detección de antígenos microbianos. Los anticuerpos específicos empleados en estas técnicas son obtenidos como antiseros de animales inmunizados, que serían anticuerpos policlonales, o por producción *in vitro* mediante hibridomas con la obtención de anticuerpos monoclonales.

Los anticuerpos monoclonales pueden utilizarse solos o combinando diferentes anticuerpos dirigidos contra dos o más epítomos diferentes. La principal ventaja de los anticuerpos monoclonales es su alto grado de especificidad, lo cual los hace extremadamente útiles para distinguir entre microorganismos muy próximos antigénicamente. Sus limitaciones incluyen, por lo tanto, una incapacidad de detectar todas las variedades de un mismo microorganismo debido a su alta especificidad y una teórica baja afinidad.

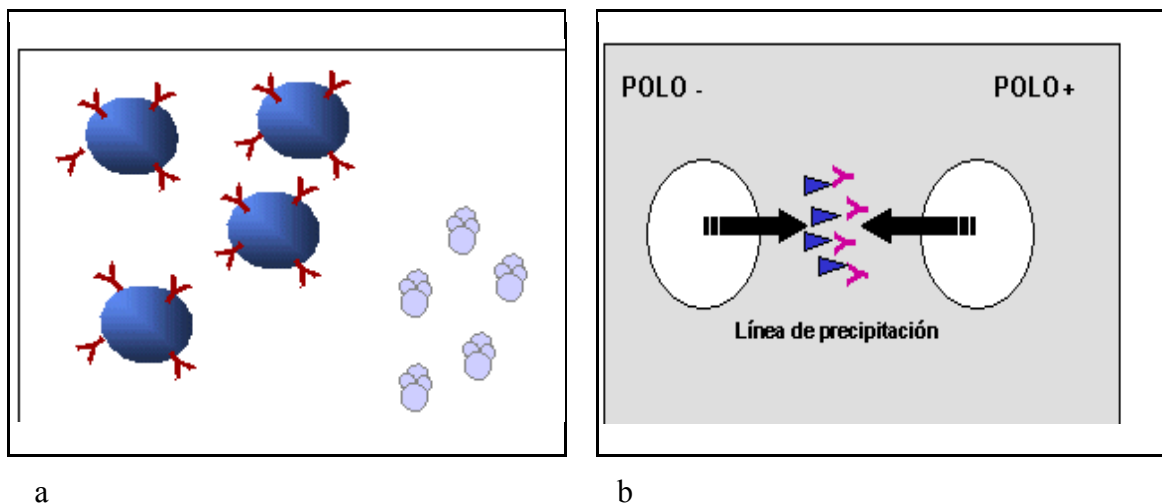
A pesar de que el fundamento de todas estas técnicas requiere de la utilización de un anticuerpo específico, las técnicas existentes se diferencian en función del soporte en que tiene lugar la reacción y en la forma de revelar la presencia de este antígeno. A nivel estructural los anticuerpos presentan dos extremos iguales que son los que se unen específicamente al antígeno, es decir cada anticuerpo puede unirse a dos moléculas de antígeno (fragmentos Fab: *fragment antigen binding*), y un extremo diferente con propiedades biológicas relacionadas con la activación del sistema del complemento y con la fagocitosis (fragmento Fc: llamado así porque cristaliza con facilidad).

El revelado de la presencia del antígeno se realiza mediante anticuerpos conjugados. Los anticuerpos a través del fragmento Fc pueden ser fijados a partículas (moléculas de oro coloidal, partículas de látex, etc.) y también pueden unirse químicamente a enzimas, moléculas fluorescentes, radioactivas o lumínicas.

Las principales técnicas de detección de antígenos son los siguientes:

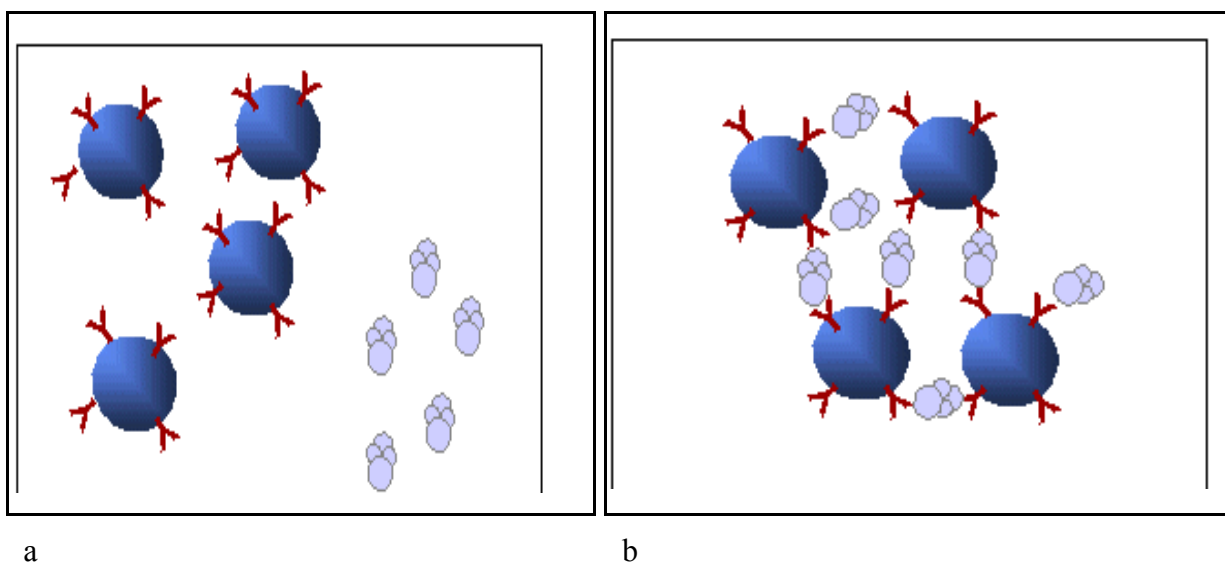
- *Contrainmunolectroforesis*. En un par de pocillos practicados en un gel de agarosa se enfrentan la muestra en la cual deseamos estudiar la presencia de antígeno y el antisuero homólogo. Al aplicar un campo eléctrico a través del gel, el antígeno migra hacia el pocillo del antisuero y las inmunoglobulinas hacia el del antígeno, bien como consecuencia de la carga eléctrica o bien arrastradas en sentido contrario por el flujo osmótico que se establece en el interior del agar. Este flujo osmótico (o electroendosmosis) se debe a que en un gel de agar los residuos aniónicos (fundamentalmente sulfato y piruvato) se encuentran fijados covalentemente a la matriz del gel sin poder migrar dentro del campo magnético. En cambio, los cationes con las moléculas de agua asociadas sí son capaces de migrar catódicamente. Como consecuencia, se produce un movimiento neto de agua que puede arrastrar a las moléculas que, en las condiciones en que se practique la electroforesis, presenten carga neutra. De una forma o de otra, el antígeno y el anticuerpo se concentran en una zona de reacción entre los dos pocillos donde al encontrarse en la proporción adecuada forman una banda de precipitación (Figuras 5a y b).

Figura 5. Contrainmunolectroforesis



- *Técnicas de aglutinación.* Sobre una tarjeta de reacción se mezclan la muestra clínica que alberga al antígeno con el reactivo que contiene a los anticuerpos específicos. Al entrar en contacto los anticuerpos mediante los dos puntos de unión con el antígeno establecen entramados de muchas moléculas de antígeno y de anticuerpos. Esta aglutinación de partículas antigénicas forma grumos (Figuras 6a y b). Para que estos grumos sean fácilmente visibles macroscópicamente, los anticuerpos están unidos por el fragmento Fc a partículas inertes de mayor tamaño, tales como partículas de látex. Estas técnicas son extraordinariamente rápidas, ofreciendo resultados en 2-10 minutos, pero en general adolecen de buena sensibilidad.

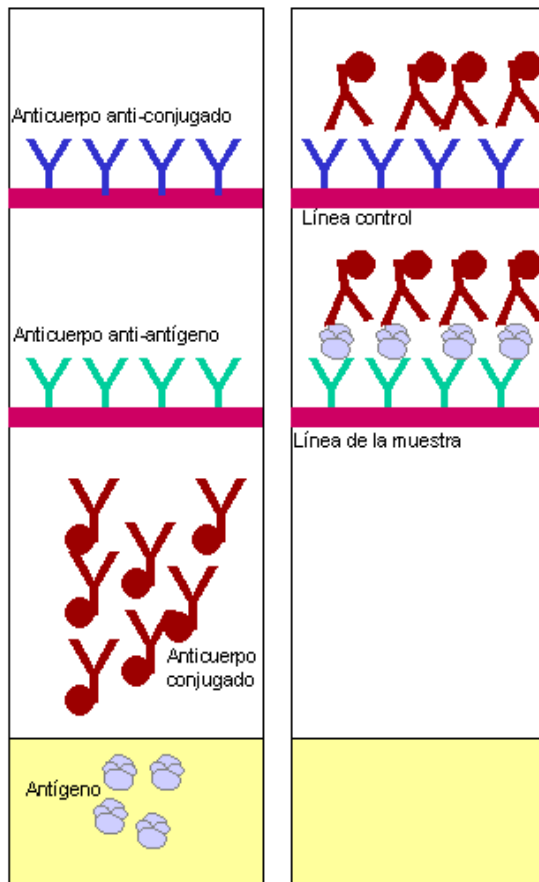
Figura 6. Técnicas de aglutinación



- *Inmunocromatografía.* Sobre una membrana de nitrocelulosa o *nylon* se encuentran absorbidos en la línea de reacción anticuerpos contra el antígeno que buscamos y sobre la línea control anticuerpos anti-conjugado, de forma que cuando la muestra contiene antígeno, este fluye por la membrana quedando retenido en la línea de reacción. El conjugado, que también es un anticuerpo específico frente al antígeno que buscamos, está marcado con una molécula de oro coloidal, que también fluye por la membrana, es retenido por el antígeno en la línea de reacción y por el anticuerpo en la línea control (Figura 7). En el caso de muestras negativas que no

contienen antígeno, el conjugado es retenido únicamente en la línea control. Estas técnicas son rápidas, obteniéndose resultados en 15-30 minutos.

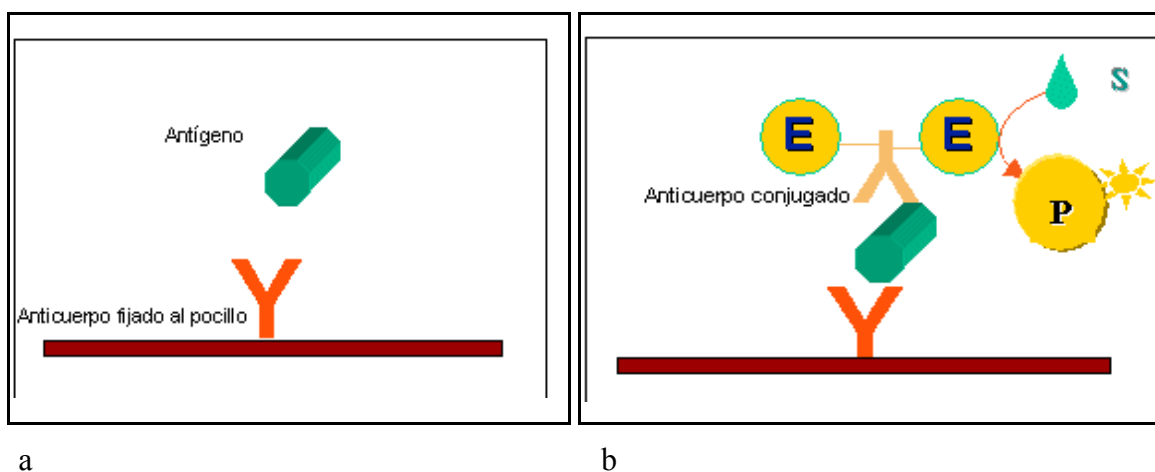
Figura 7. Inmunocromatografía



- *ELISA*. Normalmente la detección tiene lugar en placas de poliestireno, donde los anticuerpos específicos están fijados sobre la superficie de los pocillos. Estos anticuerpos retienen a los antígenos presentes en la muestra y su presencia es revelada posteriormente mediante la utilización de anticuerpos también específicos del antígeno conjugados con enzimas. Estas enzimas provocan un cambio de color al interaccionar con el sustrato específico. Las enzimas más utilizadas son la fosfatasa alcalina y la peroxidasa que actúan sobre el p-nitrofenil fosfato y el agua oxigenada, respectivamente. En el caso de la peroxidasa el oxígeno liberado del agua oxigenada actúa sobre otro sustrato: o-fenilendiamina, ácido 5-aminosalicílico o la 3,3',5,5'-tetrametilbencidina. De forma, que en este tipo de ELISA, a mayor intensidad de color mayor cantidad de antígeno fijado al pocillo (Figuras 8a y b).

Existen otros tipos de ELISA, como son los competitivos, en que el antígeno de la muestra compite por los anticuerpos específicos con antígenos sintéticos que nosotros añadimos, de forma que a mayor intensidad de color menor cantidad de antígeno fijado. También es posible realizar enzimoimmunoanálisis cuantitativos, que mediante la inclusión de calibradores, que tienen una concentración conocida de antígeno, permiten extrapolar la cantidad de antígeno presente en las muestras. La posibilidad de emplear como conjugado un anticuerpo marcado con un isótopo radioactivo cada vez es menos frecuente. La necesidad de disponer de instalaciones adecuadas, la necesaria recogida selectiva de los desechos, los riesgos derivados de trabajar con isótopos radioactivos y el hecho que los conjugados enzimáticos ofrecen unos resultados similares en sensibilidad han limitado el desarrollo de estas técnicas.

Figura 8. Enzimoimmunoanálisis



- *Inmunofluorescencia.* Las pruebas de inmunofluorescencia se basan en la adición de anticuerpos específicos sobre extensiones de muestras clínicas realizadas sobre un portaobjetos. En la inmunofluorescencia directa el anticuerpo empleado está marcado con una sustancia fluorescente (fluorocromos); una de las más utilizadas es la fluoresceína. En la inmunofluorescencia indirecta el anticuerpo empleado no está marcado con ninguna sustancia, revelándose la presencia del antígeno al emplear un segundo anticuerpo marcado con un fluorocromo frente al anticuerpo primario. La lectura de los resultados se realiza por observación al microscopio de fluorescencia

de los microorganismos o de las células infectadas fluorescentes sobre un fondo oscuro.

- *Métodos luminométricos.* La reacción tiene lugar en tubos de propileno o poliestireno donde se encuentran fijados los anticuerpos específicos. La presencia de antígeno fijado por los anticuerpos del tubo se evidencia por la adición de anticuerpos también específicos marcados con sustancias lumínicas como son los ésteres de acridina (existen otras sustancias como el luminol o el adamantil dioxietano). La rotura de los ésteres de acridina por la adición de agua oxigenada en ácido nítrico con hidróxido sódico libera luz que es leída por un luminómetro como unidades relativas de luz. Este tipo de técnica también permite realizar determinaciones cuantitativas.

En la interpretación de los resultados obtenidos por técnicas inmunológicas de detección de antígeno es fundamental introducir suficientes medidas de control que aseguren la calidad de los mismos. Es imprescindible incluir siempre controles positivos y negativos. Estos controles pueden ser facilitados por los fabricantes de los métodos comercializados, pueden ser muestras propias del laboratorio o bien pueden ser adquiridos controles comercializados y estandarizados de laboratorios y agencias internacionales. En función de la técnica puede ser necesario controles adicionales, como "blancos" en las técnicas de enzimoanálisis o controles de partículas no sensibilizadas en las técnicas de aglutinación. Por otro lado, no debe descuidarse el registro de control de lotes, de temperaturas de neveras para la conservación de los reactivos, control de las incubadoras y calibración de las pipetas automáticas y de los aparatos necesarios. La participación en programas nacionales e internacionales de control de calidad en los que se debe determinar la presencia o no de antígeno en un lote de muestras, es vital para asegurar la calidad de los resultados.

El futuro en este campo está fundamentalmente en manos de las compañías de reactivos de laboratorio, que han de ser capaces de ofrecer una batería de técnicas sensibles y específicas que, empleando preferentemente muestras clínicas no obtenidas por procedimientos invasores, proporcionen un diagnóstico etiológico rápido, de forma que sea posible establecer una orientación terapéutica adecuada y precoz de las enfermedades infecciosas. Qué duda cabe que la activa investigación en nuevos formatos de estas técnicas que se está llevando a cabo actualmente, puede conducir a

que en poco tiempo haya cambios significativos que modifiquen las pautas de actuación, incluidos los procedimientos establecidos en el presente documento.

Las técnicas rápidas empleadas para el diagnóstico etiológico de la faringitis aguda únicamente detectan la presencia de EBHGA pero no descartan otras etiologías, como las producidas por estreptococos β -hemolíticos de los grupos C y G, cuyas manifestaciones clínicas pueden ser similares a las que produce *S. pyogenes*.

Utilización de pruebas antigénicas rápidas en atención primaria

En muchos países, incluyendo España, en raras ocasiones se usan las pruebas antigénicas de detección rápida o Strep A en la práctica de la Atención Primaria ya que los profesionales siguen confiando en los criterios de Centor a la hora de prescribir antibióticos en la faringitis aguda (*Centor RM et al, 1981*). Sin embargo, la consideración única de la clínica no es suficiente para poder diagnosticar correctamente la faringitis estreptocócica y de hecho, incluso los médicos más experimentados son capaces de diagnosticar la faringitis pro EBHGA en no más del 75% de las ocasiones, basándose solo en los criterios clínicos (*Gerber MA et al, 2004*). Además, los médicos de atención primaria evaluamos los distintos criterios de Centor de manera diferente. Así, en España, los médicos son 28 veces más proclives a indicar antibioterapia con la presencia de exudado faringoamigdalár en una faringitis aguda que cuando este criterio no se halla en un paciente (*Llor C et al, 2010*). Además, en los ensayos clínicos diferentes llevados a cabo hasta la fecha, el uso de escalas de decisión basados sólo en criterios clínicos no han mostrado ser útiles en reducir la prescripción de antibióticos en la faringitis aguda (*Gerber MA, 1989; McIsaac WJ et al, 2002; Worrall G et al, 2007*).

Desde hace dos décadas aproximadamente se están prodigando las técnicas antigénicas rápidas inmunológicas baratas en los países del norte de Europa, principalmente en Escandinavia, para la detección antigénica de EBHGA para ser realizadas en la práctica clínica habitual. En los últimos años su utilización se ha ido extendiendo a otros muchos países y en estos momentos los médicos de familia españoles empezamos a usarlos en nuestra práctica diaria aunque su grado de uso es muy variable. Estas pruebas ofrecen la ventaja de diagnosticar la faringitis estreptocócica en unos pocos minutos, con una especificidad asociada mayor del 95%, haciendo que la probabilidad de obtener resultados falsos positivos sea muy baja (*Gerber MA, 1989; Gerber MA, 2004; Kaplan*

EL. 1988; Joslyn SA et al, 1995; Roe M et al, 1995; Tanz RR et al, 2009). Dado que el número de falsos positivos es raro, las técnicas antigénicas permiten tomar decisiones terapéuticas bastante fiables en muy pocos minutos (*Johnson DR et al, 2001*). Sin embargo, la sensibilidad de estas técnicas antigénicas rápidas oscila entre el 60% y el 96%, usando el cultivo faríngeo como *gold standard* (*Bisno AL et al, 2002; Gerber MA, 2004; Lasseter GM et al, 2009; Tanz RR et al, 2009*). Es importante señalar a este respecto que se produce un sesgo de espectro, que se refiere al fenómeno de que a mayor probabilidad pretest de presentar una faringitis estreptocócica, la sensibilidad del Strep A es mayor (*Tanz RR et al, 2009*). Por consiguiente, como sí se producen resultados falsos negativos, hay algunas guías, como por ejemplo la última actualizada de la IDSA que recomienda que en los niños con un resultado negativo con el Strep A hay que llevar a cabo un cultivo faríngeo para confirmar la ausencia de EBHGA en la faringe (*Shulman ST et al, 2012*). Debido a que la incidencia de infección por EBHGA es menor en la población adulta y el riesgo de fiebre reumática se reduce muchísimo también en los adultos, no se recomienda en ningún caso confirmar la ausencia de infección con cultivo en aquellos casos con resultados negativos de las técnicas antigénicas rápidas. Otros motivos modifican la validez de estas técnicas (Tabla 10).

Tabla 10. ¿De qué depende la validez de las técnicas antigénicas rápidas?

Técnica de recogida del frotis faríngeo (habilidad,, experiencia)
Sitio donde se recoge el frotis: recoger muestra en amígdalas y/o pared posterior de la faringe
Procedimiento y condiciones del cultivo
Marca comercial del Strep A: comprobar validez de la marca si no se ha hecho antes. No hay que creerse los datos de validez del fabricante
Probabilidad de infección estreptocócica: sesgo de espectro. El test es más sensible con más criterios de Centor
Presencia de otros gérmenes en la faringe

La rentabilidad del Strep A depende mucho de la habilidad y experiencia del profesional en realizar un frotis faríngeo (*Fox JW et al, 2006*).

Aunque las infecciones por EBHGA pueden presentarse también en niños menores de 4 años, la prevalencia de la infección por EBHGA en este grupo etario es francamente muy bajo (*Nussinovitch M et al, 1999; Shaikh N et al, 2010*). Un metaanálisis reciente estimó que los porcentajes de infección por EBHGA era mayor entre los niños mayores de 5 años comparado con aquellos que tenían menos de esta edad (37% versus 24%) (*Shaikh N et al, 2010*) y aún es menor en los niños de 3 años o menos, que es menor del 10% (*Amir J et al, 1994; Nussinovitch M et al, 1999*).

La faringitis por EBHGA puede ser difícil de diagnosticar en los niños pequeños porque los síntomas muchas veces son parecidos a los de una faringitis viral, con tos y coriza predominantemente (*Shulman ST et al, 2010; Shulman ST et al, 2012*). También es importante destacar que las complicaciones no supurativas tales como la fiebre reumática son muy raras en este grupo de edad (*Shulman ST et al, 2010; Shulman ST et al, 2012*) y el único beneficio del tratamiento es el de reducir la transmisión de persona a persona. En un estudio realizado en Estados Unidos con 541 nuevos casos de fiebre reumática, sólo un 5% de los casos correspondieron a niños menores de 5 años, con una mediana de edad en este grupo de 4 (*Tani LY et al, 2003*). En países donde la fiebre reumática es más frecuente que en España, el porcentaje de casos es también muy bajo en niños pequeños (*Ramanan PV et al, 2009; Vinker S et al, 2010*). Se piensa que esto es debido a que tienen que haber repetidas infecciones faríngeas para poder desarrollar una fiebre reumática (*Ellis NM et al, 2010*).

Por todo ello, tanto la IDSA (*Shulman ST et al, 2012*) como la *American Academy of Pediatrics* (AAP) (*American Academy of Pediatrics, 2009*) no recomiendan efectuar un Strep A en este grupo de edad salvo que se presenten factores de riesgo como contactos en el hogar con una historia de fiebre reumática. En estudios de moderada calidad llevados a cabo en hogares y comunidades semicerradas se ha observado un alto porcentaje de infección estreptocócica secundaria en contactos íntimos, estimándose hasta en un 25% de probabilidades de diseminación en la familia cuando hay un caso de faringitis sintomática en el hogar (*James WE et al, 1960; Lindbæk M et al, 2004*). Por consiguiente, si un niño presenta un contacto en su hogar con un alto porcentaje de infección por EBHGA sería razonable usar técnicas antigénicas rápidas si hay sintomatología de infección y tratar en caso de positividad (*Shulman ST et al, 2012*).

En un estudio llevado a cabo en Noruega se evaluó la transmisión del EBHGA en 110 hogares que incluyeron al menos un miembro con síntomas de faringitis durante menos

de una semana y un cultivo positivo para EBHGA. En el 27% de los hogares, otro miembro de la familia desarrolló faringitis en las primeras 4 semanas después del inicio de los síntomas del caso índice. Además, la transmisión fue más probable en los hogares con un mayor número de personas y en aquellos con niños (Lindbæk M et al, 2004).

Actualmente, las guías de práctica clínica recomiendan realizar el frotis faríngeo para el diagnóstico de la faringitis por EBHGA con una técnica antigénica rápida en aquellos pacientes con características clínicas que hacen muy probable la presentación de una faringitis estreptocócica porque las características clínicas tomadas de forma aislada no permiten discriminar entre una faringitis causada por EBHGA y una faringitis viral excepto en los casos de características claramente virales, tales como rinorrea, tos, úlceras bucales y/o ronquera (Tablas 11 y 12).

Tabla 11. ¿Cuándo debería recomendarse la utilización del Strep A en la consulta?

Pacientes de 4 años o más con faringitis y ≥ 2 criterios de Centor:
Fiebre o historia de fiebre $> 38,5^{\circ}\text{C}$
Exudado o hipertrofia amigdalar
Adenopatías laterocervicales dolorosas
Ausencia de tos
Pacientes < 4 años con faringitis y ≥ 2 criterios de Centor, sólo si:
Presencia de brote comunitario por <i>Streptococcus pyogenes</i>
Paroniquia
Impétigo
Lengua en frambuesa
Rash escarlatiniforme

Aunque la guía del NICE no aconseja el uso de estas técnicas (NICE, 2008), las guías americanas sí que lo aconsejan en pacientes con dos o más criterios de Centor (*American Academy of Pediatrics, 2009; Shulman ST et al, 2012; Snow V et al, 2001*).

Las recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina de Familia en su última revisión también lo aconseja en pacientes con dos o más criterios (*Molero JM et al, 2010*), de la misma forma que lo aconsejan revisiones recientes efectuadas en países de nuestro entorno como en Francia (*Maizia A et al, 2012*), Alemania (*Wächtler H et al, 2011*) o Italia (*Chiappini E et al, 2012*). En cambio, la *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* sólo lo recomienda en pacientes con 3 ó 4 criterios de Centor (*Pelluchi C et al, 2012*).

En la tabla 13 se describen las razones por las que la mayoría de las recomendaciones y guías de práctica clínica recomiendan en la actualidad realizar técnicas antigénicas rápidas a aquellos pacientes con alta probabilidad de presentar una infección causada por EBHGA.

Tabla 12. ¿Cuándo no debería recomendarse la utilización del Strep A en la consulta?

Menores de 4 años (salvo si hay criterios suplementarios*)
Paciente con alta sospecha de infección viral (aquellos con < 2 criterios de Centor)
Paciente que haya tomado algún antibiótico en el último mes
Paciente inmunodeprimido
Paciente con historia de fiebre reumática
Faringitis crónica
Presencia de brote comunitario por EBHGA

*Presencia de brote comunitario por EBHGA, paroniquia, impétigo, lengua en frambuesa y/o rash escarlatiniforme

EBHGA: estreptococo β -hemolítico del grupo A

Tabla 13. ¿Por qué se recomienda realizar el test rápido de detección de antígenos del EBHGA?

Por qué la faringitis es una de las infecciones más frecuentes en atención primaria y uno de los motivos por los cuales se prescriben más antibióticos
Por qué la historia clínica y la exploración física no son capaces de diferenciar clínicamente entre faringitis viral y bacteriana
Porqué presenta una excelente validez cuando se compara con el cultivo faríngeo
Porqué la realización del test no requiere de equipos ni de personal de laboratorio para llevarla a cabo y el entrenamiento para realizarla es mínimo
Porqué la prueba es fácil de realizar y no es molesta para el paciente
Porqué su realización aumenta la satisfacción tanto del profesional como del paciente
Porqué se ha demostrado que su utilización ayuda a hacer un uso más racional de los antibióticos para esta indicación

EBHGA: estreptococo β -hemolítico del grupo A

En cambio, no se requiere testar cuando se piensa en un cuadro viral ya que el manejo raramente se afecta, independientemente del virus que provoque la infección. Aunque antes se recomendaba poder identificar la infección causada por Influenzavirus, en una revisión reciente, en el que se incluyeron estudios no publicados que no eran favorables para este antiviral, se ha comprobado que se reduce el beneficio del antiviral a 20,7 horas entre los pacientes tratados con esta molécula en las primeras 24 horas de sintomatología gripal, pero en pacientes con comorbilidad y en ancianos, este beneficio no se observa (Ebell MH et al, 2012). Tampoco se observa una reducción en la probabilidad de hospitalización ni tampoco de aparición de neumonía ni de otras complicaciones supuradas como otitis media y sinusitis. Ante estos nuevos resultados, deberíamos ser cautos en el uso de antivirales también en la faringitis de causa gripal y hasta que no se publiquen nuevos ensayos clínicos, la mejor recomendación es evitar su prescripción sistemática. Sí que es importante poder identificar causas graves de faringitis, como la enfermedad de Lemierre y las faringitis causadas por VIH y *C. diphtheriae*.

En ausencia de sintomatología, un cultivo o un Strep A positivo para EBHGA probablemente estarían indicando un portador de *S. pyogenes* que está colonizando crónicamente la orofaringe y en estos casos los pacientes asintomáticos no suelen requerir de un tratamiento antimicrobiano (*Fine AM et al, 2011*). Según Tanz et al (*Tanz RR et al, 2007*), aproximadamente un 20% de los escolares son portadores del EBHGA en sus orofaringes principalmente en invierno y primavera. Varios estudios efectuados en Europa han examinado el porcentaje de portadores del estreptococo piógeno y se observa que es mayor entre los pacientes de 14 años o menos (10,9%) mientras que es mucho más bajo en adolescentes y adultos (sólo un 0,6% de portadores entre los mayores de 45 años) (*Hoffmann S, 1985*). También se tuvieron resultados similares en un estudio sueco, con porcentajes de portadores del 11,3% en los niños de 4 años, 5,9% en escolares y del 0,8% en adultos (*Stromberg A et al, 1988*). Por ello, no debe realizarse el Strep A cuando no hay síntomas de infección.

Tratamiento recomendado de la faringitis por EBHGA

Como se ha comentado anteriormente, salvo raras excepciones, la faringitis por EBHGA es autolimitada y se resuelve sin ningún tratamiento. Sin embargo, a diferencia de otros tipos de faringitis menos frecuentes, hay evidencia de que el tratamiento antimicrobiano reduce, aunque de forma muy marginal, la duración de los síntomas, interfiriendo con la transmisión del estreptococo a los contactos y previniendo la aparición de fiebre reumática aguda y de complicaciones supurativas (*Shulman ST et al, 2012*). El EBHGA sigue presentando una buena sensibilidad a antibióticos de espectro reducido y nunca se ha aislado ninguna cepa resistente a penicilina o cefalosporinas orales. En la tabla 14 se describen los tratamientos recomendados en la faringitis por EBHGA.

En base a las recomendaciones tanto norteamericanas (*American Academy of Pediatrics, 2009; Gerber MA et al, 2009; Shulman ST et al, 2012*) como europeas (*Molero JM et al, 2010; Pelucchi C et al, 2012*), que a su vez se basan en estudios de alta calidad metodológica, se recomienda como tratamiento de elección la utilización de penicilina V por vía oral durante 10 días, por su seguridad, por su espectro reducido y por su bajo coste (*Bass JW et al, 2000; Gerber MA et al, 1995; Report of the Committee on Infectious Disease, 2012; Shulman ST et al, 1994*).

Alternativamente, puede administrarse penicilina G benzatina en una única inyección intramuscular en algunos pacientes (*Bass JW et al, 1976; Bass JW et al, 2000; Gerber MA et al, 1985*). Debido a su largo tiempo de semivida y mejor gusto, puede administrarse alternativamente la amoxicilina una vez al día durante 10 días porque ha demostrado presentar la misma efectividad que penicilina V (*Clegg HW et al, 2006; Feder HM Jr et al, 1999; Gerber MA et al, 2001; Lennon DR et al, 2008; Shvartzman P et al, 1993*), aunque en nuestro país hay costumbre de utilizarlo cada 8 horas como en otras infecciones del tracto respiratorio.

Tabla 14. Regímenes antibióticos recomendados en la faringitis causada por EBHGA

Antibiótico	Dosis	Duración
Antibiótico de primera elección		
Penicilina V	Niños: 250 mg/12 h o /8 h Adolescentes y adultos: 250 mg/6 h ó 500 mg/12 h	10 días
Otras opciones antibióticas		
Amoxicilina	50 mg/kg/d. en una, dos o tres dosis diarias (máximo 1.000 mg/d)	10 días
Penicilina G benzatina	Intramuscular <27 kg: 600 000 unidades; >27 kg: 1,2 millones de unidades	Única dosis
Opciones antibióticas en alérgicos a los β -lactámicos		
Cefalexina*	20 mg/kg/dosis/12 h (máximo 500 mg/dosis)	10 días
Cefadroxilo*	30 mg/kg/6 h (máximo 1g)	10 días
Clindamicina	7 mg/kg/dosis/8 h (máximo 300 mg/dosis)	10 días
Josamicina	1 g/12 h	10 días

*A evitar en pacientes con una reacción de hipersensibilidad de tipo I a la penicilina

En casos de alergia a la penicilina se debe aconsejar la utilización de cefalosporinas, lincosánidos o macrólidos por este orden (*Van Driel ML et al, 2011*). Entre las primeras las más estudiadas son cefalexina (*Disney FA et al, 1992; Stillerman M et al, 1972*) y cefadroxilo (*Gerber MA et al, 1986*). Ambas moléculas se recomiendan sólo en casos de alergia a la penicilina que no sean en ningún caso por hipersensibilidad de tipo I (*Pichichero ME, 2005*); tienen el inconveniente de que son más caras que las penicilinas y presentan mayor propensión a seleccionar gérmenes resistentes (*Colodner R et al, 2004; Wilcox MH, 2009*). En caso de historia previa de reacción anafiláctica a las penicilinas debería recomendarse la utilización de clindamicina (*Jackson H, 1973*) o de macrólidos, preferentemente aquellos de 16 átomos, como josamicina (*Alós JI, 1999*). Con la excepción de azitromicina, que puede administrarse durante 5 días, los macrólidos deben darse durante 10 días, al igual que penicilina V, para erradicar de forma completa el EBHGA de la faringe y prevenir así la fiebre reumática. Hay que evitar la utilización de macrólidos que 14 y 15 átomos ya que se han descrito resistencias a estos antibióticos en algunas zonas, como en España (*Michos AG et al, 2009; Tanz RR et al, 2004*).

A pesar de la alta sensibilidad del EBHGA a los antibióticos, un 7-37% de los niños tratados con un antibiótico adecuado para su aparente infección estreptocócica presentará un cultivo positivo a EBHGA al final del tratamiento (*Kaplan EL et al, 2001; Klein JO, 1994; Tanz RR et al, 1985*). Se piensa que estos niños son fracasos terapéuticos pero también otros autores argumentan que son portadores del estreptococo y no deben ser tratados de nuevo con más antibióticos.

Existe mucha evidencia del beneficio del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la faringitis (*Bertin L et al, 1991; Schachtel BP et al, 1993*). Aunque no es tan efectivo como los antiinflamatorios no esteroideos, el paracetamol también ha demostrado ser efectivo para reducir el dolor de los pacientes con faringitis (*Bertin L et al, 1991*). Aunque el ácido acetilsalicílico ha demostrado también reducir el dolor entre los adultos con infecciones del tracto respiratorio superior, debe evitarse su uso en niños por el riesgo de presentación del síndrome de Reye. También han mostrado cierta efectividad para aliviar los síntomas asociados a la faringitis aguda otros productos con presentaciones galénicas distintas, como pastillas, gargarismos y sprays (*Thomas M et al, 2000*). Las gárgaras con agua salada también es beneficiosa para aliviar el dolor pero no ha sido estudiado con ningún estudio tipo

ensayo clínico. Aunque varios estudios sugieren que los corticoides sistémicos pueden disminuir la duración y la gravedad de los signos y síntomas de la faringitis por EBHGA en adultos y niños, los efectos son relativamente modestos. Los trabajos son limitados por el uso concomitante de otras medicaciones analgésicas y por la falta de seguimiento de los pacientes que permita evaluar la posible aparición de efectos secundarios (*Bulloch B et al, 2003; Olympia RP et al, 2005*). Debido al hecho de que los antimicrobianos y los analgésicos que se adquieren sin receta médica son eficaces para disminuir o aliviar los síntomas de la faringitis, las guías en general no recomiendan el uso de corticoides sistémicos, especialmente por el hecho de presentación de efectos adversos (*Shulman ST et al, 2012; Thomas M et al, 2000*).

En un ensayo clínico aleatorio y controlado que se efectuó en servicios de urgencias para determinar el beneficio de los corticoterapia en la mejoría sintomática en 184 niños de 5 a 16 años con faringitis tratados todos ellos con penicilina V, 85 presentaron un resultado positivo de Strep A y 99 un resultado negativo. Entre los que dieron positivo con las técnicas antigénicas rápidas, 45 niños recibieron 0,6 mg/kg de dexametasona en una única dosis y 40 recibieron placebo. Los pacientes que recibieron el corticoide presentaron un alivio del dolor clínicamente significativo, pero curiosamente no se observó diferencias significativas entre los niños con Strep A positivo pero sí entre los que presentaron un Strep A negativo (*Bulloch B et al, 2003*).

El tratamiento empírico de los pacientes asintomáticos con penicilina no ha mostrado ser efectivo en reducir la incidencia de faringitis posterior por EBHGA (*Gastanaduy AS et al, 1980; Kikuta H et al, 2007*), aunque sí que se ha observado una reducción modesta en la aparición de faringitis con la profilaxis con cefalosporinas (*Kikuta H et al, 2007*). Sin embargo, este último estudio no fue aleatorio y hubo variabilidad entre los grupos experimentales, tales como el régimen antibiótico (por ejemplo, en la generación de las cefalosporinas utilizadas) y en la duración, lo que puede afectar al resultado global del estudio.

Se sabe que el uso de antibióticos se asocia con muchos eventos adversos tales como rash, diarrea y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia. Debido a la naturaleza autolimitada de la faringitis por EBHGA y a la alta frecuencia de portadores asintomáticos de EBHGA en la faringe, particularmente entre los niños en edad escolar, la limitada eficacia de la profilaxis antibiótica y los riesgos asociados y costes asociados al uso de antibióticos, las guías de práctica clínica ni recomiendan la profilaxis

antibiótica en pacientes portadores de EBHGA sin clínica alguna (*American Academy of Pediatrics, 2009; Gerber MA et al, 2009; Shulman ST et al, 2012*). Sólo en contadas ocasiones puede ser deseable la identificación del estado de portador del EBHGA en contactos en el hogar, como por ejemplo durante un brote comunitario de infección por EBHGA o fiebre reumática. Aunque fue muy utilizada hace unas décadas, no se aconseja la amigdalectomía en pacientes con cuadros recurrentes de faringitis estreptocócica salvo en situaciones muy concretas (*Baugh RF et al, 2011; Paradise JL et al, 1984; Paradise JL et al, 2002*). En el mejor ensayo clínico aleatorio publicado hasta la fecha en 187 niños con cuadros de faringitis estreptocócica recurrente severa seguidos durante 3 años, los niños que se sometieron a amigdalectomía presentaron menos recurrencias que aquellos que no se amigdalectomizaron en los dos primeros años pero no al tercer año de la amigdalectomía y los niños asignados al grupo placebo presentaron también una reducción en tanto la frecuencia y en la gravedad de las infecciones con el tiempo (*Gastanaduy AS et al, 1980*). En otro estudio efectuado con 328 niños con cuadros recurrentes de faringitis no severa se obtuvieron resultados similares (*Paradise JL et al, 2002*). En todo caso, el beneficio marginal conseguido con la amigdalectomía queda superado con las complicaciones quirúrgicas.

JUSTIFICACION DE LA TESIS

Pocos estudios se han efectuado hasta la fecha para conocer qué efecto tiene la utilización de las pruebas antigénicas rápidas en la prescripción antibiótica realizada por

los médicos de atención primaria o pediatras. A priori debemos pensar que aquellos médicos que las utilizan deberían prescribir menos antibióticos que aquellos que guían sus decisiones clínicas sólo en base a los criterios clínicos de los pacientes.

Hay distintos tipos de abordaje de la faringitis aguda. Tal como se describe en la tabla 15 podemos tratar de formas muy distintas las faringitis. Desde un punto de vista de coste-efectividad se han realizado algunas revisiones para conocer cuál de estas estrategias es la que presenta una relación coste-efectividad más interesante, pero la mayoría de estos estudios se han efectuado en población pediátrica. En base a los resultados de estos estudios, la estrategia que aparece ser mejor desde el punto de vista economicista es la de realizar pruebas antigénicas rápidas a los pacientes con mayor probabilidad de infección por EBHGA y tratar los casos positivos (*Giráldez C et al, 2011; Tsevat J et al 1999; Van Howe RS et al, 2006*).

Tabla 15. Estrategias de tratamiento antibiótico en la faringitis aguda

Tratar a todos
No hacer ninguna prueba y no tratar
Hacer cultivo y tratar sólo a los positivos
Prueba antigénica rápida + cultivo: hacer la prueba y tratar a los positivos; a los negativos proceder a hacer cultivo y tratar luego a los positivos
Prueba antigénica rápida y tratar a los positivos (la más recomendada)
Prueba antigénica rápida + cultivo: hacer la prueba y tratar a los positivos; a los negativos proceder a repetir la prueba antigénica rápida y tratar luego a los positivos

Con todo lo expuesto anteriormente podemos concluir esta introducción justificando la necesidad de realizar un estudio para conocer el efecto de utilizar técnicas antigénicas rápidas en la consulta del médico de atención primaria para hacer el diagnóstico y el tratamiento más precisos de la faringitis. Existen suficientes razones para hacer esta tesis:

- Sabemos que la faringitis aguda es una entidad muy frecuente en la población
- Sabemos que la faringitis es un motivo de consulta muy frecuente

- Sabemos que la faringitis está ligada a un absentismo de trabajo y de escuela
- Sabemos que los costes derivados de la faringitis son muy elevados
- Sabemos que los criterios clínicos no son suficientes para que el profesional pueda discernir con seguridad las faringitis que requieren de tratamiento antibiótico de las que no lo necesitan
- Sabemos que existe una sobreprescripción muy importante de antibióticos y muchas veces con antibióticos de amplio espectro, no justificados en absoluto
- Sabemos que esta sobreprescripción antibiótica es el motivo principal de generación de resistencias en la comunidad, de efectos secundarios y de “medicalización” de una enfermedad infecciosa que es autolimitada
- Sabemos que el diagnóstico certero, el microbiológico, no es útil en atención primaria ya que no permite la toma de decisiones en la misma consulta
- Sabemos que están comercializadas técnicas antigénicas rápidas para el diagnóstico de la faringitis por EBHGA
- Sabemos que existe una variabilidad muy importante en el diagnóstico de la faringitis por EBHGA según los países (*Matthys J et al, 2007*)
- Sabemos que existen dos reglas de oro que los médicos de familia conocemos (Tabla 16)

Tabla 16. Dos reglas de oro explicadas a los médicos participantes del estudio

REGLA 1. Si decides tratar con antibióticos una faringitis aguda con antibióticos, entonces estás obligado a hacer un test rápido de Strep A. Te darás cuenta que en la mayoría de los casos es negativo

REGLA 2. El resultado del test es diagnóstico: si es positivo, tienes que dar antibiótico (penicilina V si no es alérgico). Si es negativo, no hay que prescribir antibióticos

Por todos estos motivos, pienso que es muy importante realizar esta tesis.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar el impacto de una prueba de detección rápida para la identificación del EBHGA (Strep A) en la utilización de antibióticos en pacientes con faringitis aguda y al menos un criterio de Centor.

Objetivos secundarios

- Determinar el porcentaje de antibióticos y qué tipo de antimicrobiano se prescribió dependiendo de la utilización de las técnicas antigénicas rápidas
- Conocer la evolución de la faringitis dependiendo de si se prescribieron o no antibióticos
- Conocer la microbiología de la faringitis y el porcentaje de resistencias bacterianas a los antibióticos más utilizados
- Conocer la validez del Strep A utilizado (OSOM Strep A[®] de Genzyme)
- Evaluar el porcentaje de eventos adversos en ambos grupos
- Evaluar el grado de adecuación en la utilización de antibióticos en la faringitis aguda y observar si hay diferencias según si el médico utiliza técnicas antigénicas rápidas o no

MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología de este estudio ha sido descrita detalladamente en una publicación previa en la revista *BMC Family Practice* cuya carátula aparece en el anexo 1 (*Madurell J et al, 2010*).

Diseño

Ensayo clínico aleatorio multicéntrico paralelo realizado en veinte centros de salud de Cataluña que disponían de historias clínicas informatizadas de enero a mayo de 2008. No se tuvo en cuenta ninguna técnica de enmascaramiento en este estudio. Sólo los datos fueron analizados por un estadístico que fue ciego a la asignación de los pacientes.

Participantes

Se pidió a los médicos participantes en el estudio que seleccionaran consecutivamente los diez primeros pacientes que presentaban todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. A todos los pacientes se les dio una hoja de información del estudio y firmaron el consentimiento informado.

Se utilizó como unidad de aleatorización el centro de salud. Los centros de atención primaria fueron aleatorizados al grupo de intervención o al grupo control con una proporción de asignación de 1:1, por una secuencia arbitraria generada por un programa del ordenador. Se consideró el centro de salud como unidad de aleatorización para minimizar la posible contaminación entre los dos grupos. No se consideró la unidad de aleatorización al médico porque algunos médicos trabajan en algunos centros de forma muy estrecha y tampoco se consideró al paciente para evitar que el médico cambiar su forma de actuación cuando le fuera asignado un paciente al grupo control.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes tenían que cumplir los siguientes criterios:

1. Hombres o mujeres de 14 a 60 años
2. Que acudieran a la consulta con clínica de dolor de garganta y uno de los criterios de Centor: fiebre, exudado faringoamigdalario, adenopatías laterocervicales dolorosas y/o ausencia de tos

Criterios de exclusión

Se excluyeron a los pacientes que presentaran cualquiera de las situaciones descritas a continuación:

1. Pacientes que no dieron el consentimiento para participar
2. Pacientes menores de 14 años o mayores de 60 años
3. Más de cinco episodios de faringitis en el año previo
4. Condición de inmunodepresión, como neoplasia activa, síndrome de inmunodeficiencia, infección crónica por VIH, tratamiento con quimioterapia, radioterapia, toma de corticoides orales o tratamiento inmunosupresor
5. Valvulopatía
6. Fiebre reumática
7. Episodio de faringitis tratados con antibióticos en los quince días previos
8. Faringitis de etiología gonocócica
9. Amigdalectomía

Criterios de abandono del estudio

Todos los participantes tuvieron el derecho de renunciar a seguir participando en cualquier momento del estudio. Además, el investigador pudo en todo momento interrumpir y retirar a un participante del estudio en cualquier momento si el investigador lo consideró necesario por cualquier razón, en las que se incluyó las siguientes:

- Inelegibilidad, surgida durante el estudio o de forma retrospectiva una vez completado el estudio
- Desviación significativa del protocolo
- Retirada consentida
- Pérdida durante en el seguimiento

Las distintas razones de retirada se registraron en el cuaderno de recogida de datos.

Intervención

A los médicos de los centros de salud asignados al grupo de intervención se les hizo una demostración de cómo se debía utilizar la técnica antigénica rápida y a los médicos que trabajaban en los centros de salud aleatorizados al grupo control se les comentó de seguir utilizando su juicio clínico para tratar la faringitis. Los médicos participantes fueron libres para utilizar fármacos antitérmicos, antiinflamatorios no esteroideos, corticoides o antibióticos. A los médicos que fueron asignados a la intervención se les hizo un taller de entrenamiento de cómo utilizar el Strep A y se les recomendó realizar la técnica correctamente siguiendo las normas del fabricante de la técnica antigénica rápida, con la rotación vigorosa de la torunda en las amígdalas y parte posterior de la faringe sin tocar lengua ni encías ni dientes (Tabla 17). Se utilizó la marca comercial OSOM Strep A[®] de Genzyme (Sekisui Diagnostics, Japan).

Tabla 17. Los 5 pasos del test rápido de detección de EBHGA con el kit OSOM StrepA[®] de Genzyme

Pasos	Procedimiento
Uno	Añadir 3 gotas de reactivo 1 + 3 gotas de reactivo 2 en un cubilete
Dos	Recoger muestra faringoamigdalal con el hisopo estéril frotando amígdala/s y/o pared posterior de la faringe
Tres	Introducir el hisopo en el cubilete y mezclar la solución enérgicamente, girando la torunda 10 veces. Dejar reposar durante 1 minuto
Cuatro	Extraer la torunda, presionando con los dedos su cabezal para exprimir la mayor cantidad de líquido posible
Cinco	Introducir una tira de prueba en el tubo, con las flechas hacia abajo. Leer a los 2 minutos

Se instruyó a todos los médicos (tanto del grupo de intervención como del grupo control) a recoger un frotis faríngeo siguiendo las mismas recomendaciones que en el caso anterior y se envió al laboratorio de microbiología de los hospitales de referencia de la zona donde se realizó el ensayo clínico con AMIES (Copan Innovation, Italia) como medio. Se sembraron las muestras en placas de agar sangre y se incubaron a 37°C

en una atmósfera de CO₂ del 5% durante 48 horas. Se consideró que un cultivo era positivo para EBHGA cuando se produjo crecimiento de cualquier número de colonias β-hemolíticas, con un Gram compatible con morfología estreptocócica y un test catalasa negativo con posterior identificación con un panel automatizado para cocos Gram positivo WIDER (Soria Melguizo). Los resultados se confirmaron con posterior serogrupo con el *Streptococcal Grouping Kit* (Oxford, Reino Unido). Se consideró que el cultivo fue negativo si después de 48 horas había ausencia de colonias β-hemolíticas.

En el anexo 2 está descrito el procedimiento de trabajo con el kit y en el anexo 3 se describe la interpretación de los resultados con el kit utilizado.

Variables de resultado

Variable de resultado principal: utilización de antibióticos

Variables de resultado secundarias:

- Uso de técnicas antigénicas rápidas en cada uno de los dos grupos
- Tipo de antibiótico utilizado en cada uno de los dos grupos
- Evolución a las tres semanas. Se consideró resolución cuando el paciente no presentó ningún síntoma ni signo de faringitis y el paciente no había acudido a ningún otro médico o hospitalización por empeoramiento o para cambio de medicación administrada, incluyendo toma de antibiótico en el caso que el paciente no hubiese sido tratado con éste al inicio
- Resultado del cultivo faríngeo
- Resistencias antibacterianas del EBHGA a los antibióticos siguientes: penicilina V, amoxicilina, amoxicilina y ácido clavulánico, cefalotina, cefotaxima, cefuroxima acetilo, eritromicina, azitromicina, claritromicina, josamicina, clindamicina, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, tetraciclina
- Resultado del Strep A en el grupo de intervención
- Validez del Strep A utilizado en el grupo de intervención
- Eventos adversos observados en los dos grupos de tratamiento. Se definió efecto adverso como cualquier evento clínico acaecido en algún participante de investigación clínica tanto asignado a antibióticos como a tratamiento no antibiótico

- Grado de adecuación del tratamiento antibiótico en ambos grupos, diferenciándose sobreprescripción antibiótica, cuando el medico prescribió un antibiótico pero el cultivo fue negativo para EBHGA e infrautilización de antibióticos, cuando no se prescribió antibiótico alguno pero el cultivo fue positivo para EBHGA

Cronograma de visitas

El cronograma de visitas se recoge en la tabla 18.

Tabla 18. Visitas en el estudio

	Visita Día 0	1 Día 2-3	Visita 2* Día 21	3
Historia clínica y exploración física	X			
Consentimiento informado	X			
Aleatorización	X			
Frotis faríngeo	X			
Técnica antigénica rápida	x**			
Evaluación de la evolución clínica		x	X	
Valoración de eventos adversos		x	X	
Recogida de datos microbiológicos			X	

* Podía ser telefónica

**Sólo en el grupo intervención

- Visita inicial, de aleatorización. Variables recogidas en la visita basal: edad, sexo, síntomas clínicos (dolor de garganta, fiebre, adenopatías laterocervicales dolorosas, ausencia de tos, exudado faringoamigdalario), tratamiento antibiótico específico, utilización de técnicas antigénicas rápidas o no

- Primera visita de seguimiento, a las 48-72 horas, que podía ser realizada telefónicamente. Se valoró presencia de eventos adversos y cambio de tratamiento o no
- Segunda visita de seguimiento, a las 3 semanas. Se evaluó al paciente para comprobar su evolución, número de visitas realizadas en el centro, complicaciones o no, visitas hospitalarias y se apuntó en la hoja de recogida de datos resultado del cultivo y resultado del antibiograma en caso de positividad a EBHGA

Consideraciones éticas

Se pidió el consentimiento informado a todos los participantes en el estudio, respetando la autonomía de los sujetos en su decisión. Para ello, el médico investigador procedió en todos los casos a leer delante del paciente la hoja de consentimiento informado para poder aclarar cualquier duda que surgiera durante su lectura. Se procedió al final a averiguar la comprensión del paciente de la información facilitada y en caso de aceptación se procedió a recoger la firma del paciente.

Cabe destacar que en este estudio no se solicitaron pruebas adicionales extrañas; sólo se pidió un frotis faríngeo para conocer la etiología de la infección.

Se certifica desde el punto de vista ético que el objetivo del estudio era importante y relevante para la atención primaria, que la potencia del estudio se consideró razonable, que se trataba de un estudio original, que los riesgos en que pueden haber incurrido los participantes justificaron que la investigación se hubiese llevado a cabo con un cociente beneficios/riesgo totalmente favorable y se asegura con los criterios de inclusión y exclusión descritos la validez externa del estudio a la realidad de la atención primaria. En este estudio no participaron poblaciones vulnerables ni tampoco se previeron compensaciones económicas a los pacientes por su participación. Los investigadores han tenido absoluta libertad para publicar los resultados de este estudio, independientemente de sus resultados (Anexos 4 y 5).

Se ha garantizado en todo momento el anonimato y la confidencialidad de los datos, que el protocolo del estudio ha salvaguardado que en los resultados del estudio se hayan tenido en cuenta y se hayan registrado todos los participantes y sus resultados individuales, se haya protegido la intimidad de los participantes, se ha invitado a los pacientes de forma equitativa y consideramos que los posibles beneficios y cargas de la

investigación se han repartido de forma equitativa entre todos los participantes. Se evaluaron los datos para asegurar que cumplieran con el protocolo y exactitud en relación con los documentos originales. La monitora del estudio verificó que los datos del ensayo clínico se obtuvieran de acuerdo con el protocolo del estudio y con los requerimientos de las leyes locales. Además, instruyó a los investigadores para que rellenaran los cuadernos de forma más homogénea posible y que apuntaran en la historia clínica todos los datos que fueran necesarios para autenticación y fiabilidad de los datos luego incorporados en el cuaderno de recogida de datos. La monitora revisó los datos de los cuadernos y aseguró que la calidad de la investigación fuera óptima en todos los centros participantes.

Se obtuvo la aprobación del estudio por parte del *Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol* (ref: P06/03) (Anexo 6). Para la realización de esta tesis se ha dispuesto de forma gratuita de tiras OSOM StrepA de Genzyme, que fueron facilitadas por el Laboratorio Leti. Este estudio ha sido financiado por una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias (número de referencia: PI061782) y por la Sociedad Catalana de Medicina de Familia. Se inscribió el ensayo clínico en la base de ensayos clínicos del *Current Controlled Trials Limited*, con el número de referencia ISRCTN23587778.

Análisis estadístico

Cálculo del tamaño muestral

Calculamos que se requerían 276 pacientes en cada brazo de tratamiento para detectar una reducción del 10% en la prescripción antibiótica, considerando un porcentaje de prescripción antibiótica de un 85% el grupo control en base a los resultados de otros estudios y conseguir pasar a un 75% de prescripción de antimicrobianos en el grupo de intervención, considerando un porcentaje de pérdidas del 10% en las visitas de seguimiento, con una potencia del estudio del 90% y un nivel de significación del 5% (doble cola).

Análisis principales

Se analizaron los datos conforme a las directrices de CONSORT. Se efectuó estadística descriptiva de los resultados, así como de las características basales y las medidas

clínicas, calculando la media y desviaciones estándar para las variables cualitativas y los porcentajes para las variables cualitativas y para evaluar el impacto de las técnicas antigénicas rápidas sobre el porcentaje de prescripción de antibiótico y su grado de adecuación e inadecuación en los brazos control e intervención. Para la validez del Strep A se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y las razones de probabilidad positiva y negativa. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico se efectuó con el paquete estadístico SPSS v. 15 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

De los 80 médicos invitados a participar en el estudio, 19 declinaron la invitación. Aunque la mayoría de los médicos reclutaron los 10 pacientes requeridos, hubo médicos que reclutaron menos, siendo el número inferior de seis. Durante el periodo de estudio, los 61 médicos de atención primaria reclutaron un total de 557 adultos con faringitis aguda y con al menos un criterio de Centor o más. De todos ellos, se analizaron los datos de 543 pacientes, ya que en 14 casos los datos resultaron incompletos: 281 (51,7%) del grupo intervención y 262 (48,3%) del grupo control. En la figura 9 se muestra el diagrama de flujo de este ensayo clínico.

Se atendieron más mujeres que hombres, puesto que las primeras supusieron un total de 341 visitas (63,2%). La edad media de los pacientes evaluados fue de 31,7 años (D.E. 11,4 años). De los distintos criterios de Centor recogidos, el más frecuente fue la ausencia de tos, reportado en 406 pacientes (74,1%), seguido de la fiebre (389 pacientes, 71%). En cambio, el exudado faringoamigdalario se observó en 281 casos (51,3%) mientras que el criterio menos frecuentemente reportado fue la presencia de adenopatías laterocervicales dolorosas, observado en 220 pacientes (40,1%). En 235 casos, el inicio del cuadro fue agudo (44,1%). En total, 172 pacientes presentaron un total de dos criterios de Centor (31,4%), seguido a continuación de los pacientes con tres criterios (150 casos; 27,4%) y de los pacientes con sólo un caso (134 casos; 24,5%). En cambio, los pacientes con todos los criterios de Centor fueron en total 92, lo que supuso el 16,8% de todos los pacientes evaluados.

Tal como se observa en la tabla 19 no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de médicos. Los pacientes asignados al grupo control presentaron ligeramente más criterios de Centor que los pacientes visitados por los médicos procedentes de centros de salud intervenidos, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. De hecho, los médicos asignados a centros intervenidos atendieron pacientes con menos fiebre y exudado faringoamigdalario que los pacientes asignados a los centros no intervenidos, aunque tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

No todos los médicos pertenecientes a los centros de salud asignados a la intervención realizaron tests de Strep A; de hecho, entre éstos, las técnicas antigénicas rápidas fueron realizadas en 280 casos (99,6%). En cuanto a los médicos de familia pertenecientes a centros de atención primaria asignados al grupo control, las pruebas rápidas fueron realizadas en 5 casos (1,9%).

Figura 9. Diagrama de flujo de este ensayo clínico aleatorio. Estudio faringocat.

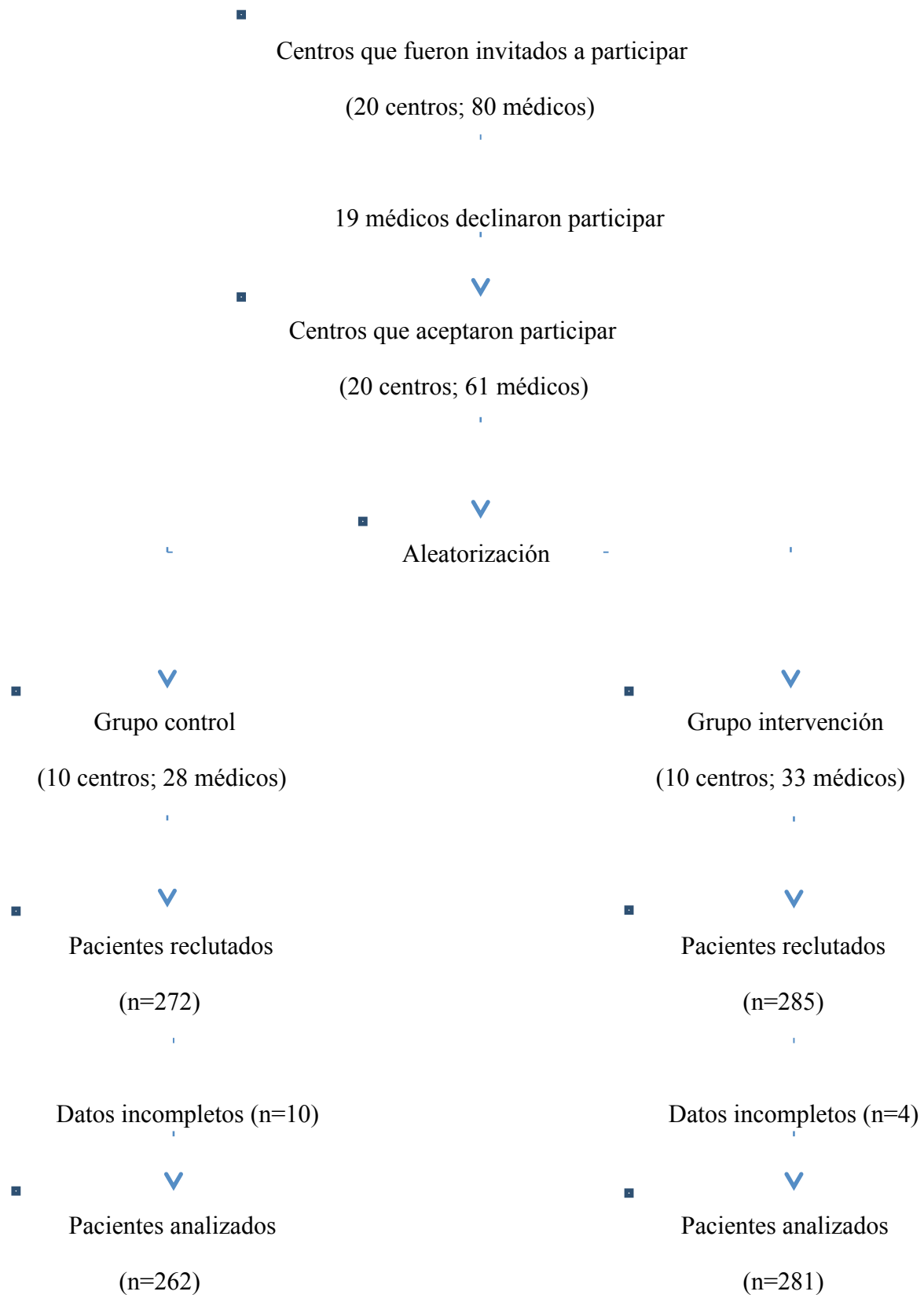


Tabla 19. Características de los pacientes por grupo

Características	Grupo intervención (n=281)	Grupo control (n=262)	Total (n = 543)	P
Sexo masculino, n (%)	103 (36,1)	99 (37,5)	202 (36,8)	0,404
Edad media ± DE	31,8 ± 11,5	31,5 ± 11,4	31,7 ± 11,4	0,688
Fiebre, n (%)	199 (69,8)	190 (72,2)	389 (71,0)	0,533
Exudado amigdalario, n (%)	141 (49,5)	140 (53,2)	281 (51,3)	0,379
Adenopatías laterocervicales dolorosas, n (%)	114 (40,0)	106 (40,3)	220 (40,1)	0,942
Ausencia de tos, n (%)	211 (74,0)	195 (74,1)	406 (74,1)	0,977
Inicio agudo, n (%)	126 (44,2)	109 (41,0)	235 (43,1)	0,952
Número de criterios de Centor:				0,898
- Uno, n (%)	73 (25,6)	61 (23,2)	134 (24,5)	
- Dos, n (%)	90 (31,6)	82 (31,2)	172 (31,4)	
- Tres, n (%)	76 (26,7)	74 (28,1)	150 (27,4)	
- Cuatro, n (%)	46 (16,1)	46 (17,5)	92 (16,8)	

DE: desviación estándar

Variable de resultado principal

Se prescribieron antibióticos en 291 casos (53,6%), siendo amoxicilina el antibiótico más frecuentemente prescrito en 154 casos (52,9%), seguido por la penicilina V en 58 casos (19,9%), amoxicilina y ácido clavulánico en 51 casos (17,5%) y macrólidos en el 20% de los casos (6,8%). Otros antibióticos se prescribieron en nueve pacientes (3,1%). En siete casos, se informó de posible alergia a la penicilina.

Se prescribieron más antibióticos entre los médicos pertenecientes a centros asignados al grupo control que en el grupo de intervención. Entre los primeros, se prescribieron antibióticos en 168 casos de un total de 262 (64,1%), significativamente más que los médicos de centros asignados al grupo intervención (123 de 281 [43,8%], $P<0,001$).

En la tabla 20 se describen los distintos antibióticos prescritos por grupos. Puede observarse como en los dos grupos, el antibiótico más frecuentemente prescrito fue amoxicilina, mientras que el segundo antibiótico fue penicilina en el grupo asignado a Strep A y la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico en el grupo control.

Tabla 20. Antibióticos prescritos por los médicos de atención primaria en este estudio según grupo

	Strep A (n=281)	No strep A (n=262)	Total (n=543)
Amoxicilina	72	82	154 (52,9)
Penicilina	25	33	58 (19,9)
Amoxicilina y ácido clavulánico	15	36	51 (17,5)
Claritromicina	3	7	10 (3,4)
Azitromicina	2	3	5 (1,7)
Josamicina	1	4	5 (1,7)
Clindamicina	3	2	5 (1,7)
Eritromicina	2	1	3 (1,0)
Antibióticos	123 (43,8)	168 (64,1)	291 (53,6)

Cuanto mayor fue el número de criterios de Centor presentada por los pacientes, más antibióticos se prescribieron, independientemente de si la técnica antigénica estaba disponible, aunque la prescripción de antibióticos fue significativamente mayor entre los médicos asignados al grupo control ($P<0,001$) (Tabla 21).

Tabla 21. Prescripción de antibióticos por grupo según el número de criterios de Centor

Número de criterios de Centor	Grupo intervención (n = 281), n (%)	Grupo control (n = 262), n (%)	Total (n = 543), n (%)
Uno	4 (5,7)	20 (32,8)	24 (18,3)
Dos	29 (32,6)	48 (58,5)	77 (45,0)
Tres	53 (69,7)	57 (77,0)	110 (73,3)
Cuatro	37 (80,4)	43 (95,6)	80 (87,9)
Total	123 (43,8)	168 (64,1)	292 (53,8)

Variables de resultado secundarias

Evolución de la faringitis

Con respecto a la evolución de la faringitis en 511 casos (94,1% del total de los casos), la tasa de recuperación clínica a la tercera semana fue presente en 223 de los 274 pacientes tratados con antibióticos (81,4%) y en 204 del 237 (86,1%) no tratados con antibióticos; las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Resultados del cultivo y resistencias antimicrobianas

De los 543 pacientes válidos para análisis, no se realizó cultivo en 17, por lo que se analizaron un total de 526 cultivos. De éstos, el cultivo fue positivo para EBHGA en 88 casos (16,7%). Entre los médicos asignados al grupo de intervención, el cultivo fue positivo para el EBHGA en 49 casos (17,8%), mientras que era positivo en 39 pacientes (15,3%) en el grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas observadas entre los dos grupos.

Todas las cepas de EBHGA fueron sensibles a todos los β -lactámicos testados. Los porcentajes de resistencia frente a macrólidos fueron distintas dependiendo del

antibiótico, oscilando entre el 10,2% observado con claritromicina y el 2,3% observado con josamicina y clindamicina.

Tabla 22. Porcentajes de resistencia de los 88 aislados de estreptococo β -hemolítico del grupo A a los distintos antibióticos testados

Antibiótico	Cepas resistentes	
	n	%
Penicilina V	0	-
Amoxicilina	0	-
Amoxicilina y ácido clavulánico	0	-
Ampicilina	0	-
Cefalotina	0	-
Cefotaxima	0	-
Cefuroxima axetilo	0	-
Eritromicina	8	9,1
Azitromicina	7	8,0
Claritromicina	9	10,2
Josamicina	2	2,3
Clindamicina	2	2,3
Gentamicina	2	2,3
Ciprofloxacino	2	2,3
Moxifloxacino	1	1,1
Levofloxacino	1	1,1
Tetraciclina	2	2,3

Dos cepas de EBHGA fueron resistentes a tetraciclinas (2,3%) y una cepa lo fue a

levofloxacin y moxifloxacin. En la tabla 22 se describen las distintas resistencias observadas en esta tesis.

Validez de la técnica antigénica rápida

El test de Strep A fue positivo en 60 casos (21,1%). En estos casos, se prescribieron antibióticos a 59 pacientes (98,3%). Por otro lado, los antibióticos fueron prescritos en 69 pacientes de los 225 pacientes cuando el Strep A fue negativo para EBHGA (30,7%). La mayor proporción de los antibióticos prescritos en casos de Strep A negativo fue observada entre los pacientes con cuatro criterios de Centor, en los que se prescribieron en 21 de los 29 Strep A negativos (72,4%). Los otros porcentajes de prescripción de antibióticos en casos de Strep A negativo fueron 57,4%, 18,6% y 5,8% en los pacientes con tres, dos y uno de los criterios de Centor, respectivamente.

Tabla 23. Validez del StrepA

Resultado del Strep A	Resultado del cultivo faríngeo		Total
	EBHGA	No EBHGA	
Positivo	44	14	58
Negativo	5	213	218
Total	49	227	276

EBHGA: estreptococo β -hemolítico del grupo A

Sensibilidad: $44 / 49 = 89,8\%$;

Especificidad: $213 / 227 = 93,8\%$

Valor predictivo positivo: $44 / 58 = 75,9\%$

Valor predictivo negativo: $213 / 218 = 97,7\%$

Razón de probabilidad positiva: $0,898 / 1 - 0,938 = 14,5$

Razón de probabilidad negativa: $1 - 0,898 / 0,938 = 0,11$

En dos casos de pacientes con Strep A positivo no se tuvo resultados del cultivo así

como en siete casos de Strep A negativo. Como se muestra en la tabla 23, la sensibilidad del Strep A fue del 89,8%, con una especificidad del 93,8%. Es llamativo el elevado valor predictivo negativo de la prueba, que este estudio fue del 97,7%. Las razones de probabilidad de la prueba, independientes de la prevalencia de la entidad, indican cuánto de útil nos puede ser la prueba. Valores de razón de probabilidad positiva alejados de la unidad son óptimos para confirmar la infección estreptocócica e indican cuantas veces aumenta la probabilidad de obtener un resultado positivo de un paciente con faringitis estreptocócica respecto a un paciente con faringitis no causada por el EBHGA. En la tabla 24 se muestran estos valores condicionados a presentar 1, 2, 3 y 4 criterios de Centor.

Tabla 24. Validez del Strep A según el número de criterios de Centor

	Uno	Dos	Tres	Cuatro	Total
N	73	87	74	42	276
EBHGA, n (%)	0 (-)	13 (14,9)	19 (25,7)	17 (40,5)	49 (17,8)
Sensibilidad	NC	84,6	94,7	88,2	89,8
Especificidad	95,9	89,2	94,5	100,0	93,8
Valor predictivo positivo	NC	57,9	85,7	100,0	75,9
Valor predictivo negativo	95,9	97,1	98,1	92,6	97,7
Razón de probabilidad positiva	NC	7,8	17,2	∞	14,5
Razón de probabilidad negativa	NC	0,17	0,06	0,12	0,11

EBHGA: estreptococo β-hemolítico del grupo A; NC: no se puede calcular

Como se puede observar también en esta tabla, no se aisló ningún EBHGA entre los pacientes con sólo uno de los criterios de Centor, mientras que el porcentaje de aislamiento de EBHGA aumentó a medida que se incrementaban los criterios de Centor, alcanzando una prevalencia del 40,5% entre los pacientes que presentaban todos los

criterios. La sensibilidad de la técnica antigénica rápida fue más alta entre los pacientes con un mayor número de criterios de Centor mientras que este fenómeno no se observó con la especificidad. El valor predictivo positivo mejoró también con un mayor número de criterios de Centor y el valor predictivo negativo, en cambio, disminuyó a medida que aumentaban los criterios.

Eventos adversos

Los eventos adversos fueron ligeramente superiores entre los pacientes tratados con antibióticos (32 [11,7%] frente a 18 [7,6%]), siendo los efectos más comunes los de tipo gastrointestinal. Se reportó erupción cutánea en dos casos se trató con antibióticos.

Adecuación del tratamiento antibiótico

El tratamiento fue inadecuado en 226 casos (43%). De estos casos, se observó una sobreutilización de antibióticos en 210 pacientes (92,9%); es decir, en estos pacientes el tratamiento antibiótico no era necesario pero en cambio fue prescrito por el médico. En cambio, sólo en 16 casos se observó una infrautilización del tratamiento antibiótico (7,1%); es decir, el cultivo fue positivo para el EBHGA pero en cambio el tratamiento antibiótico no fue prescrito por el médico de atención primaria.

Tabla 25. Prescripción no indicada de antibióticos según el número de criterios de Centor

Criterios de Centor	Grupo intervención n (%)	Grupo control n (%)	Total n (%)
Uno	4 (5,9)	24 (39,3)	28 (21,7)
Dos	20 (23,3)	48 (60,0)	68 (41,0)
Tres	32 (43,2)	49 (69,0)	81 (55,9)
Cuatro	17 (39,5)	32 (74,4)	49 (57,0)
Total	73 (26,9)	153 (60,0)	226 (43,0)

La inadecuación del tratamiento antibiótico fue significativamente mayor entre los médicos asignados al grupo control (153 casos; 60%) que en el grupo intervención (73 casos, 26,9%, $P<0,001$). Asimismo, a más criterios de Centor, mayor prescripción inadecuada o no indicada en los 2 grupos ($P<0,001$) (Tabla 25).

DISCUSIÓN

El empleo de técnicas antigénicas rápidas en la consulta como ayuda a los médicos de atención primaria en la decisión sobre si hay que tratar o no con antibióticos a los adultos con faringitis aguda es eficaz en conseguir una prescripción más racional de antibióticos ya que consigue disminuir considerablemente su prescripción en más del 20%, y en reducir el uso inadecuado de antibióticos en un 33% en comparación con el grupo de médicos que solo usan criterios clínicos para dirigir la prescripción. Además, la reducción en la prescripción antibiótica no comprometió la evolución de los pacientes ya que ésta fue similar tanto en el grupo tratado como en el no tratado con antibióticos. En cuanto a la técnica antigénica se observó una buena validez del Strep A utilizado y como era de esperar se constató el nulo aislamiento de cepas de EBHGA resistentes a la penicilina.

Fortalezas y limitaciones del estudio

Los médicos de familia que participaron en los 20 centros de atención primaria pudieron estar más motivados que otros profesionales haciendo más probable que estos siguieran mucho más que otros las directrices actuales y las guías de práctica clínica. Una limitación potencialmente significativa es el efecto de Hawthorne que se pudo haber introducido en esta tesis por una posible tendencia en los médicos de atención primaria asignados al grupo control de poder haber cambiado sus hábitos de la prescripción. Para reducir este riesgo, los profesionales asignados al grupo de control fueron instruidos expresamente para que hicieran un abordaje normal y habitual de las faringitis. La inclusión de un grupo de Strep A placebo podría haber reducido esta tendencia, pero habría sido complicado en un estudio de estas características, y por tanto, se decidió no incluirlo. En cualquier caso, este aspecto puede haber reducido el impacto de los resultados obtenidos en relación con la optimización de tratamiento de la faringitis aguda con el uso de las técnicas antigénicas rápidas. Otra limitación es la tasa de respuesta alcanzada. Incluso aunque todos los centros estuvieran de acuerdo con participar, un total de 19 médicos rechazaron participar. Sin embargo, considerando el número de casos incluidos en este estudio, no debería pensarse que esta limitación hubiese afectado la validez de los resultados obtenidos.

Otra limitación de la presente tesis es que incluimos a pacientes con faringitis y al menos uno de los criterios de Centor. Las directrices actualmente disponibles recomiendan el uso del Strep A en pacientes con al menos dos criterios de Centor y en dos guías clínicas muy influyentes, tanto la británica como la europea, en pacientes con al menos tres criterios de Centor (*Pelluchi C et al, 2012; NICE, 2008*), no aquellos con sólo uno. Sin embargo, este estudio se inició en el año 2008 cuando ninguna recomendación dejaba claro cuándo debía utilizarse el Strep A en España. En este estudio la unidad de aleatorización no fue el médico sino el centro de atención primaria, con el objetivo de evitar la contaminación entre médicos que trabajaban en el mismo centro. Este aspecto es importante porque habitualmente los pacientes que acuden a un mismo médico son tratados de forma parecida, de forma distinta de otro paciente que acude a otro médico de cabecera. Hay que comentar que ninguno de los médicos participantes que se incluyeron en este estudio había utilizado previamente las técnicas antigénicas rápidas. De todas formas, se explicó tanto el procedimiento de realizar el Strep A así como el procedimiento para realizar un frotis faríngeo de antemano, antes del inicio del ensayo clínico.

Comparación con la literatura existente

Uno de los mayores puntos de desencuentro entre guías internacionales en el manejo de la faringitis aguda es en cuanto a la utilización de las técnicas antigénicas rápidas (*Matthys J et al, 2007*). De forma más particular, con las guías disponibles en la actualidad, no está claro si una escala de decisión clínica, la utilización de técnicas antigénicas rápidas o una combinación de escalas de puntuación clínica más técnicas antigénicas rápidas es mejor para guiar al médico de familia para llevar a cabo una prescripción más razonada de antibióticos en atención primaria. Así, por ejemplo, un médico que trabaja en el Reino Unido o en Holanda va a guiar su decisión terapéutica sólo en base a criterios clínicos mientras que un médico en Dinamarca en Francia lo va a hacer con una combinación de criterios clínicos y técnicas antigénicas rápidas (*Matthys J et al, 2007*). Y es que en Holanda o en el Reino Unido las técnicas antigénicas no se utilizan.

Se han publicado algunos estudios para conocer el impacto de la utilización de las técnicas antigénicas rápidas en la utilización de antibióticos en atención primaria, la mayoría de ellos llevados a cabo en los últimos 10 años. Como la mayoría de investigadores publicaron estos trabajos estratificando por edad se pueden presentar los resultados diferenciando por un lado a los niños (*Maltezou HC et al, 2008; McIsaac WJ et al, 2004; Shulman ST, 2003*) (Tabla 26) y por otro, a los adultos (*Atlas SJ et al, 2005; McIsaac WJ et al, 2004; Humair JP et al, 2006; Linder JA et al, 2006; Worrall G et al, 2007*) (Tabla 27).

Tabla 26. Estudios que evaluaron la efectividad del uso de técnicas antigénicas rápidas, frotis faríngeos o escalas clínicas en la utilización de antibióticos en población pediátrica

Estudio	Tipo de estudio	Variable de resultado	Grado de evidencia*
Maltezou HC et al, 2008	ECA	Comparación de 3 grupos: A. pediatra privado, diagnóstico clínico; B. pediatra privado, diagnóstico por Strep A y cultivo; C. pediatra hospitalario, diagnóstico por Strep A y cultivo	Uso de sólo Strep A: 2B Puntuación clínica: 2B
McIsaac WJ et al, 2004	ECP	Antibióticos totales e innecesarios. Comparación de recomendaciones de guías con sólo Strep A, reglas clínicas y tratamiento con cultivo positivo (1. cultivo a todos; 2. IDSA/ASIM1; 3. ASIM2; 4. ASIM3; 5. criterios de Centor modificados y cultivo; 6. Strep A)	Uso de sólo Strep A: 2B Puntuación clínica: 2B
Shulman ST, 2003	Revisión		Uso de Strep A y puntuación clínica: 1 ^a

*Grado de evidencia: A. evidencia consistente; B. evidencia inconsistente o resultado incierto; C. evidencia insuficiente, consenso; 1. revisiones sistemáticas o metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios; 2. un ensayo clínico al menos; 3. un estudio de cohortes al menos; 4. otros

ECA: ensayo clínico aleatorio; Strep A: técnica antigénica rápida; ECP: estudio de cohortes prospectivo; ASIM: *American Society of Internal Medicine*; IDSA: *Infectious Diseases Society of America*

En otra tabla se presentan los resultados cuando no fue posible saber si se trataban de niños a adultos (*Johansson L et al, 2003; Mc Isaac WJ et al, 2002; Rosenberg P et al, 2002*) (Tabla 28). De todas formas, los resultados son similares para niños y adultos. En general, cuatro estudios indicaron que el uso de pruebas antigénicas rápidas (utilizadas de forma única) ayuda a reducir la prescripción de antibióticos mientras que en tres estudios se observó que una estrategia que contemplase una combinación de puntuación clínica y uso de pruebas rápidas ayudan a reducir la prescripción antibiótica.

En un estudio con 787 niños y adultos con edades comprendidas entre los 3 y los 69 años en una consulta de medicina de familia canadiense se evaluaron distintos abordajes para el diagnóstico de la infección por EBGHA.

El uso selectivo de técnicas antigénicas rápidas y cultivos faríngeos basándose en las guías de la IDSA y/o ACP y tratar sólo aquellos casos positivos redujo de forma notable el uso de antibióticos. En cambio, cuando se trataron empíricamente a los adultos basándose sólo en base a criterios clínicos sin confirmación posterior de Strep A o cultivo, se asoció a una prescripción antibiótica innecesaria en el 44% de los casos.

En los niños, un cultivo faríngeo inicial o un cultivo de seguimiento para confirmar los resultados del Strep A fue altamente sensible y específico (99% y 100%, respectivamente) (*McIsaac WJ et al, 2004*).

Tabla 27. Estudios que evaluaron la efectividad del uso de técnicas antigénicas rápidas, frotis faríngeos o escalas clínicas en la utilización de antibióticos en población adulta

Estudio	Tipo de estudio	Variable de resultado	Grado de evidencia*
Worrall G et al, 2007	ECA	Porcentajes de prescripción y antibiótico prescrito. Cuatro ramas: A. práctica habitual; B. puntuación clínica; C. Strep A sólo; D. puntuación clínica y Strep A	Uso de sólo Strep A: 2B Puntuación clínica: 2B
Humair JP et al, 2006	ECP	Uso adecuado de antibióticos con 5 estrategias: A. tratamiento sintomático; B. Strep A sistemático; C. Strep A selectivo; D. uso empírico de antibióticos; E. cultivo sistemático	Puntuación clínica: 3A Uso de Strep A y puntuación clínica: 3ª
Atlas SJ et al, 2005	ECP	A cada paciente se hizo Strep A y cultivo. Se comparó la prescripción antibiótica con los resultados del Strep A	Uso de Strep A y puntuación clínica: 3B
McIsaac WJ et al, 2004	ECP	Antibióticos totales e innecesarios. Comparación de recomendaciones de dos guías con sólo Strep A, reglas clínicas, y tratamiento con cultivos positivos (1. cultivo a todos; 2. IDSA/ASIM1; 3. ASIM2; 4. ASIM3; 5. criterios de Centor modificados y cultivo; 6. Strep A)	Uso de sólo Strep A: 2B Puntuación clínica: 2B
Linder JA et al, 2006	ECR	Análisis retrospectivo para determinar si los clínicos pueden reducir prescripción antibiótica con el uso habitual de criterios clínicos o con tests microbiológicos	Uso de Strep A y puntuación clínica: 4ª

*Grado de evidencia: A. evidencia consistente; B. evidencia inconsistente o resultado incierto; C. evidencia insuficiente, consenso; 1. revisiones sistemáticas o metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios; 2. un ensayo clínico al menos; 3. un estudio de cohortes al menos; 4. Otros

ECA: ensayo clínico aleatorio; Strep A: técnica antigénica rápida; ECP: estudio de cohortes prospectivo; ASIM: *American Society of Internal Medicine*; IDSA: *Infectious Diseases Society of America*; ECR: estudio de cohortes retrospectivo

Worrall et al observaron una proporción de prescripción de antibiótico del 58% entre los médicos que no usaron Strep A comparado con el 27% hallado entre los que realmente usaron esta técnica antigénica rápida (Worrall G et al, 2007). Asimismo, en otro estudio llevado a cabo en atención primaria en Suiza, el empleo de Strep A redujo la prescripción de antibióticos de un 60% a un 37% (Humair JP et al, 2006). Curiosamente, en estudios recientes realizados en pediatría, en el cual la incidencia de infección estreptocócica es mucho más alta que en esta tesis, los porcentajes de prescripción antibiótica entre los médicos asignados a técnicas antigénicas rápidas osciló entre el 22% y el 28% (Ayanruoh S et al, 2009; Maltezou HC et al, 2008).

Tabla 28. Estudios que evaluaron la efectividad del uso de técnicas antigénicas rápidas, frotis faríngeos o escalas clínicas en la utilización de antibióticos en población pediátrica y adulta (cuando no fue posible separar los resultados)

Estudio	Tipo de estudio	Variable de resultado	Grado de evidencia*
Johansson L et al, 2003	ECP	Los médicos estimaron la probabilidad de infección por EBHGA y apuntaron tratamiento que hubieran prescrito antes de conocer los resultados de los tests	Sólo puntuación clínica: 3 ^a
McIsaac WJ et al, 2002	ECA	Prescripciones antibióticas innecesarias administradas a los pacientes con resultado de frotis negativo	Sólo puntuación clínica: 2 ^a
Rosenberg P et al, 2002	ECP	Utilización de antibióticos de acuerdo con los resultados de los tests	Uso de sólo Strep A: 3 ^a

*Grado de evidencia: A. evidencia consistente; B. evidencia inconsistente o resultado incierto; C. evidencia insuficiente, consenso; 1. revisiones sistemáticas o metanálisis de ensayos clínicos aleatorios; 2. un ensayo clínico al menos; 3. un estudio de cohortes al menos; 4. otros ECP: estudio de cohortes prospectivo; EBGHA: estreptococo β -hemolítico del grupo A; ECA: ensayo clínico aleatorio; Strep A: técnica antigénica rápida

Con todo ello se puede concluir que con toda esta evidencia aún no se puede decir qué estrategia de estas dos es mejor para reducir la utilización innecesaria de antibióticos. Lo que queda claro es que el uso de tan sólo criterios clínicos se asocia con una mayor prescripción antibiótica que cuando se usan sólo técnicas antigénicas rápidas o la combinación de criterios clínicos y pruebas antigénicas rápidas.

Como era de esperar, los efectos secundarios fueron ligeramente más numerosos entre pacientes tratados con antibióticos, siendo los más frecuentes aquellos de tipo gastrointestinal. A pesar de que se explicó a los médicos como realizar la prueba de Strep A y se repasaron las guías de práctica clínica sobre faringitis aguda y qué tratamiento antimicrobiano se recomienda en casos de infección por EBHGA, el antibiótico más utilizado por los médicos de atención primaria participantes en este ensayo clínico fue amoxicilina. Este antibiótico, junto con la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico, corresponden a β -lactámicos de amplio espectro, que deberían ser evitados en esta infección, ya que se sabe que EBHGA es totalmente sensible a la penicilina V. En el estudio presente, sólo el 20% de los antibióticos prescritos correspondieron a este antibiótico. Curiosamente, se prescribieron 20 macrólidos a pesar de sólo se reportaron siete alergias a la penicilina. Además, los porcentajes de resistencia de EBHGA a los macrólidos no son marginales en nuestro país (Pérez-Trallero E et al, 2010).

El aspecto más importante de la validación del Strep A utilizado en este trabajo es que, a pesar de la validación de que los valores no fueron tan altos como los teóricos que proporciona el propietario de laboratorio de esta técnica rápida antigénica (*Guía de uso de la técnica OSOM Strep A de Genzyme, 2013*), el Strep A es útil para diagnosticar adultos con faringitis por EBHGA y permite distinguir la etiología viral de la bacteriana. Ciertamente, otros estudios relacionados con la validación presentan mejores resultados que los obtenidos en esta tesis. En estos estudios los criterios de inclusión fueron un poco más estrictos que en esta tesis, con pacientes con dos o más criterios de

Centor, con una incidencia de faringitis estreptocócica del 23% (*Bladé J et al, 1991; Díaz-Berenguer JA et al, 1992; Llor C et al, 2008*). Es importante destacar que la especificidad observada con la técnica antigénica rápida utilizada en el presente estudio fue del 93,8% cuando la mayor parte de estudios describen resultados superiores al 95%. Por otra parte, la sensibilidad de la prueba, de casi el 90%, se halla dentro del margen descrito en otros estudios (*Lasseter GM et al, 2009*). También debe decirse, que por el hecho de ser un estudio multicéntrico, con la participación de 20 centros y 62 médicos, fuera más difícil controlar la variabilidad existente entre los participantes a pesar de la sesión de entrenamiento de la prueba que se llevó a cabo para todos los médicos participantes antes de iniciar el estudio. Este factor habría podido influir, por ejemplo, en la realización menos estandarizada de la técnica. Esto podría estar llevando a falsos negativos; es decir, pacientes con un resultado del Strep A negativo pero con cultivo positivo para EBHGA. La influencia de la habilidad de hacer la prueba antigénica rápida por parte de personal que no trabaja en un laboratorio ha sido comentada por otros autores (*Forward KR et al, 2006*) y puede constituir la razón fundamental de que los resultados de validez en los trabajos de campo sean más bajos que los que proporciona el fabricante del dispositivo (Tabla 29).

Tabla 29. Características de validación del OSOM Strep A de Genzyme según esta tesis y según los datos ofrecidos por el laboratorio fabricante

	n	EBHGA positivo	S	E	VPP	VPN	RPP	RPN
Datos observados en esta tesis	273	49 (17,8)	89,8	93,8	75,9	97,7	14,5	0,11
Datos proporcionados por el laboratorio	639	175 (27,4)	96,0	97,8	94,4	98,5	44,5	0,04

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RPP: razón de probabilidad positiva; RPN: razón de probabilidad negativa

Así, los valores observados de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo del Strep A en esta tesis fueron del 89,8%, 93,8%, 75,9% y 97,7%,

respectivamente, una poco alejados de los proporcionados por Genzyme, superiores todos ellos al 95%. Sin embargo, lo que interesa en la consulta es llevar a cabo una aproximación diagnóstica a la infección estreptocócica lo más exacto posible con tal de evitar el uso inadecuado de antibióticos. Las razones de probabilidad de la prueba, independientes de la prevalencia de la entidad, indican cuánto de útil puede ser la prueba. Valores elevados de razón de probabilidad positiva son óptimos para confirmar la infección por EBHGA e indican cuantas veces aumenta la probabilidad de obtener un resultado positivo de un paciente con faringitis estreptocócica respecto a un paciente con faringitis no estreptocócica. Por bien que los valores de la razón de verosimilitud positiva de la técnica antigénica analizada en esta tesis fueron inferiores a los que teóricamente correspondieron a los correspondientes reportados por el laboratorio Genzyme, los valores observados pueden considerarse óptimos, principalmente a partir de 2 criterios de Centor, con valores superiores a 7. Estos valores, por tanto, indican que el paciente tiene 7 veces o más de probabilidad de presentar un resultado positivo con el Strep A si sufre una infección estreptocócica respecto al hecho de presentar una infección no estreptocócica. La ventaja principal del Strep A sobre los cultivos faríngeos consiste en la rapidez en obtener los resultados ya que estos están generalmente disponibles en menos de 3 minutos. De todas formas, el objetivo inicial del estudio fue el de reducir el consumo inadecuado de antibióticos en la faringitis. Para esta finalidad, el parámetro de validación más importante es el valor predictivo negativo, que en esta tesis, fue del 97,7%. Este elevado valor predictivo indica que la probabilidad de que una faringitis causada por un germen distinto del EBHGA fuera negativa es muy elevada, con lo que el clínico podría tener una seguridad importante en no dar antibióticos cuando el Strep A es negativo.

A pesar de tener una sensibilidad mayor especialmente óptima sería contar con más seguridad frente a un valor negativo de la prueba (valor predictivo negativo más alto), no cabe duda de que el Strep A disminuye considerablemente la incertidumbre con la que el médico aborda un paciente con faringitis aguda.

Los resultados microbiológicos de esta tesis confirman que las cepas aisladas de EBHGA en frotis faringoamigdalares en la comunidad siguen siendo totalmente sensibles a los β -lactámicos y presentan, aunque menor en otros estudios, resistencia frente a los macrólidos, en especial frente a los macrólidos de 14 y 15 átomos. Pocos estudios de resistencia se efectúan en el ámbito de la atención primaria y menos aún si

estos estudios los realizan médicos de familia. Este hecho puede dificultar la comparación con otros estudios de resistencia publicados en la literatura médica, puesto que la mayoría de los mismos proceden de aislados hospitalarios y corresponden la mayoría de las ocasiones a cepas virulentas. Sin embargo, es importante señalar en el caso del EBHGA que los estudios hospitalarios efectuados en España muestran para los antibióticos no β -lactámicos un porcentaje de resistencias nulo en la década de los ochenta, con un incremento progresivo en la década de los noventa, alcanzando un pico en los primeros años del siglo, con un ligero descenso a finales de la primera década del presente siglo (*Rubio-López V et al, 2012*). En el trabajo de Pérez-Trallero et al, con un seguimiento de 11 años, se observó un pico en el año 2005, con un 34,8% de resistencias (*Pérez-Trallero E et al, 2010*). En otro trabajo, con un seguimiento de resistencias desde el año 1996 hasta 2005 en la provincia de Zamora, este pico se observó en el año 2001, con un 46,3% de resistencias frente a eritromicina; en cambio, sólo fue del 20,8% en el 2005 (*Díaz A et al, 2009*). Las resistencias observadas frente a macrólidos de 14 y 15 átomos en este trabajo oscilan entre el 8 y el 10%, parecido al 7,4% observado en el trabajo de Ardanuy et al en 2008 (*Ardanuy C et al, 2010*); pero menor al 19,4% del trabajo de Pérez-Trallero et al observado en 2007 (*Díaz A et al, 2009*). En otro trabajo, con cepas de EBHGA procedentes de pacientes entre 2 meses y 17 años, el pico máximo de resistencias frente a los macrólidos se observó en el año 2002 (*Gené A et al, 2006*). Fue a principios de la década de los noventa cuando se documentó un aumento importante de resistencias frente a los macrólidos, coincidiendo con la comercialización de los macrólidos que se dan dos veces y una vez al día y con un aumento en su prescripción (*Alós JI et al, 2003; Cantón R et al, 2002*). En Finlandia se observó como la proporción de cepas de EBHGA resistentes a la eritromicina aumentó de forma significativa al aumentar el consumo extrahospitalario de macrólidos (*Seppälä H et al, 1995*). En los últimos años, sin embargo, los médicos de atención primaria están prescribiendo menos macrólidos en la comunidad (*Llor C et al, 2009*) y ésta sería probablemente la razón por la que se observa esta disminución en las tasas de resistencia de EBHGA frente a los macrólidos. En Finlandia también, tras una reducción significativa a nivel nacional del uso de estos agentes bacterianos en la comunidad se produjo de forma paralela una reducción significativa de la prevalencia de la resistencia a eritromicina (*Seppälä H et al, 1998*).

Otro aspecto a considerar, documentado en otros trabajos, es como se ha ido ampliando en los últimos años de esta primera década del siglo las diferencias entre las resistencias frente a los macrólidos de 14 y 15 átomos y aquellas frente a lincosamidas y macrólidos de 16 átomos. Así, Alós et al observaron una tasas de resistencia en el año 1998 del 23% frente a eritromicina y sólo un 1% frente a otro macrólido de 16 átomos, midecamicina y sólo 0,8% frente a clindamicina (Alós *JI et al*, 2000). Tamayo et al observaron tasas más altas frente a clindamicina en el año 2004 (21,7% frente a eritromicina y 6,6% a clindamicina) (Tamayo *J et al*, 2005). En el trabajo de Díaz et al, las cepas resistentes frente a eritromicina eran del 20,8% y del 6,9% frente a clindamicina (Díaz *A et al*, 2009).

Esto se debe al aumento porcentual del fenotipo MLSB constitutivo y al descenso concomitante del fenotipo M (Alós *JI et al*, 2000; Pérez-Trallero *E et al*, 2007; Pérez-Trallero *E et al*, 2010; Tamayo *J et al*, 2005); fenómeno que también se observa en nuestro trabajo. Además, muchas de las cepas estreptocócicas que son resistentes a macrólidos de 14 y 15 átomos son sensibles a aquellos de 16 átomos. También es interesante señalar que no todas las cepas de EBHGA son sensibles a las quinolonas, aunque los porcentajes observados en nuestro trabajo son mucho más bajos que los descritos en trabajos hospitalarios (Montes *M et al*, 2010).

Con los resultados microbiológicos de esta tesis no hay duda que tenemos que seguir recomendando la penicilina V como tratamiento de elección en la faringitis causada por EBHGA y los macrólidos de 16 átomos para los alérgicos a la penicilina. Actualmente, muchos laboratorios de microbiología no determinan la sensibilidad antibiótica de los aislados faríngeos de *S. pyogenes*, asumiendo que todos son sensibles a la penicilina y casi todos, a los macrólidos. En muchos casos sólo se testa la resistencia a la eritromicina y se asume que el resultado vale para todos los macrólidos. Creemos que a partir de estos resultados, esta actitud debería modificarse, realizando pruebas de sensibilidad a eritromicina y también a clindamicina o a un macrólido de 16 átomos.

¿Vale la pena utilizar técnicas antigénicas rápidas para alcanzar una diferencia de prescripción antibiótica tan pequeña?

En esta tesis, una duda intrigante sobre la utilización de las técnicas antigénicas rápidas en el diagnóstico de la faringitis aguda por parte de los médicos de familia es por qué

los médicos asignados al grupo de intervención prescribieron aun así tantos antibióticos, concretamente algo más del 40% de los casos, un porcentaje que al menos dobla la incidencia de infección por EBHGA. Dicho de otra forma, la prescripción antibiótica baja un 20% aproximadamente al utilizar Strep A, cuando en el grupo intervención la prescripción antibiótica debería haber sido como mucho del 20% (*Linder JA, 2013*). La explicación más probable es que los médicos asignados al grupo de intervención no confiaron en los resultados del Strep A, ya que más del 30% de los casos con resultados negativos se prescribieron efectivamente antibióticos. Esto queda claro por el hecho de que se prescribieron antibióticos en más del 70% de los casos con cuatro criterios Centor y un resultado de Strep A negativo y casi el 60% de los pacientes con tres criterios. Esto es debido muy probablemente al hecho de que en España los médicos están acostumbrados a prescribir sistemáticamente antibióticos en pacientes que presentan al menos tres o cuatro criterios de Centor. Sin embargo, antes del inicio del estudio todos los médicos fueron informados de la validez de la prueba y de cómo realizar la técnica correctamente.

Este alto porcentaje de prescripción de antibióticos también ha sido observado en otros estudios. En un estudio retrospectivo de 6 años realizado en Suecia y publicado recientemente, en aproximadamente el 40% de los casos con resultados negativos del Strep A se prescribieron antibióticos (*Neumark T et al, 2010*). Se observaron resultados similares en un estudio suizo, en el que se halló que en no menos del 25% de los pacientes que presentaron un resultado negativo de prueba se prescribieron asimismo antibióticos (*Stürchler MS et al, 2000*). Así, en países en los cuales aún no se utilizan las técnicas antigénicas rápidas es esencial que todos los profesionales sean informados de los pros y contras de las técnicas de diagnóstico rápido en la faringitis y sobre la baja incidencia de estreptocócica en personas mayores de 14 años. Además, en este estudio, el Strep A mostro una validez contrastada, con un valor predictivo negativo de casi el 98%, principalmente en pacientes con tres o cuatro criterios de antibioterapia y de esta forma, en pacientes con un Strep A, el médico puede confiar en el resultado y actuar en consecuencia sin prescribir un antibiótico.

En un estudio publicado recientemente, Fine et al (*Fine AM et al, 2012*) llevaron a cabo una validación de las escalas de predicción clínica de Centor (*Centor RM et al, 1981*) y de McIssac (*McIsaac WJ et al, 1998*) para predecir la presencia del EBHGA en la faringitis. Este estudio de validación confirmó los resultados de un metaanálisis

publicado recientemente que llegó a la misma conclusión (*Aalbers J et al, 2011*). Estas escalas proporcionan una probabilidad de que el cultivo faríngeo es positivo para el EBHGA basándose en una estimación de la prevalencia y el sistema de puntuación de 4 puntos que utilizan ambas escalas. Estos sistemas de 4 puntos funcionan bien para preadolescentes y niños con faringitis, donde en última instancia, el médico debe tomar una decisión dicotómica: ¿se trata de una infección por EBHGA, o bien, es una infección viral?

Sin embargo, es discutible la utilidad de estas escalas de predicción entre los adolescentes y los adultos. De hecho, en guías de práctica clínica publicadas en Estados Unidos se expone que el enfoque puede ser diferente entre los adultos que presentan faringitis (*Centor RM et al, 2007; Shulman ST et al, 2012*). El hecho de que exista mayor incertidumbre en adolescentes y adultos viene motivado por las diferencias existentes entre esta población y los niños (*Mitchell MS et al, 2011*):

- Los adolescentes y adultos jóvenes que presentan infección por EBHGA responden mejor al tratamiento con penicilina, consiguiendo una disminución de 2 días de síntomas, mientras que no parece que los preadolescentes se beneficien de este tratamiento (*Zwart S et al, 2000; Zwart S et al, 2003*)
- La faringitis por estreptococos β -hemolíticos del grupo C (y de otros grupos no A) ocurre con más frecuencia en adolescentes y jóvenes adultos que en preadolescentes. En adolescentes y adultos jóvenes, el tratamiento de la faringitis estreptocócica por el estreptococo β -hemolítico del grupo C se asocia a una menor duración de síntomas, concretamente de 1 día (*Zwart S et al, 2000*)
- Mientras que ambos grupos de edad desarrollan infecciones de virus de Epstein-Barr, sólo los adolescentes y los jóvenes adultos desarrollan el síndrome de mononucleosis infecciosa; y
- La faringitis por *F. necrophorum* es mucho más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, como el síndrome de Lemierre (*Centor RM, 2009*)

Dadas estas diferencias, deberíamos preguntarnos si tenemos que tratar empíricamente a los adolescentes y adultos jóvenes con antibióticos si presentan una puntuación de Centor de 3 ó 4. Para contestar esta pregunta debemos comparar los beneficios y riesgos potenciales del tratamiento con antibióticos.

Si una faringitis tiene una causa bacteriana, al menos causada tanto por EBHGA o por estreptococo β -hemolítico del grupo C, el tratamiento con un antibiótico adecuado disminuirá la duración de los síntomas tanto en adolescentes como en adultos jóvenes (Spinks A et al, 2011). Sin embargo, no hay seguridad que la antibioterapia pueda disminuir la duración de la sintomatología de la faringitis causada por *Fusobacterium*. Cuando el paciente presenta una faringitis bacteriana, los antibióticos disminuyen la propagación bacteriana a otras personas (Shulman ST et al, 2012).

El tratamiento de la faringitis por EBHGA disminuye las complicaciones supuradas. Pero también el tratamiento antibiótico en una faringitis causada por un germen distinto del EBHGA disminuye la aparición de abscesos periamigdalinos; por tanto, se puede deducir que el tratamiento de la faringitis por *Fusobacterium* podría reducir el desarrollo de abscesos periamigdalinos (Spinks A et al, 2011). Estudios recientes sugieren que *F. necrophorum* es el anaerobio más común que causa abscesos periamigdalinos. Si bien no se puede probar que el tratamiento de la faringitis por *Fusobacterium* disminuye la incidencia de síndrome de Lemierre, esta conclusión parece bastante probable. El tratamiento de la faringitis por EBHGA disminuye la incidencia de las complicaciones no supurativas agudas, como la fiebre reumática. También puede disminuir el riesgo de glomerulonefritis aguda. Se ha comprobado que el estreptococo β -hemolítico del grupo C puede causar glomerulonefritis y puede incluso causar algunos casos de fiebre reumática aguda. En cambio, hasta hoy no se sabe si la faringitis por *Fusobacterium* puede causar complicaciones no supurativas.

Con toda esta información es probable que se tenga que tratar la faringitis por EBHGA, *Fusobacterium*, estreptococo β -hemolítico del grupo C y por el estreptococo β -hemolítico del grupo G. El problema que se genera entonces es cómo proceder si como clínicos sólo podemos diagnosticar la faringitis por EBHGA. Podríamos diagnosticar la faringitis causada por estreptococos del grupo C y G mediante cultivo faríngeo, pero no todos los laboratorios de microbiología testan para otros gérmenes distintos del EBHGA. Pocos laboratorios en el mundo pueden cultivar el *F. necrophorum* del exudado faríngeo. Estos cultivos requieren de medios especiales de cultivo y de una incubadora para anaerobios.

¿Podemos utilizar estas escalas de predicción para guiar nuestra toma de decisiones?, ¿predicen estas escalas otras infecciones faríngeas a parte del EBHGA?. Todos los expertos y las guías de práctica clínica están de acuerdo en que no hay que testar y no

tratar con antibióticos las puntuaciones 0 ó 1 con ambas escalas. La puntuación 2 es indeterminada y en la actualidad, las directrices disponibles sugieren realizar el test rápido del Strep A. Las guías norteamericanas IDSA (*Shulman ST et al, 2012*) como la ACP (*Snow V et al, 2001*) recomiendan que los adultos que presentan dos o tres criterios deban someterse a una prueba antigénica rápida o cultivo. Sin embargo, ambas guías difieren de cómo proceder con los pacientes que presentan los cuatro criterios; así, la ACP (*Gerber MA et al, 2009*) recomienda el tratamiento empírico entre los adultos que presentan cuatro criterios (fiebre, exudado faringoamigdalario, presencia de adenopatías laterocervicales dolorosas y ausencia de tos), pero en cambio, las guías de la IDSA (*Shulman ST et al, 2012*) o de la AHA (*Snow V et al, 2001*) no recomiendan el tratamiento empírico en estos casos sino que recomiendan también testar con técnicas antigénicas rápidas o cultivo. En el Reino Unido, el NICE aboga para que los clínicos consideren el tratamiento inmediato con antibióticos para los pacientes que presentan tres o más criterios Centor (*NICE, 2008*). Sin embargo, entre los pacientes con cuatro criterios de Centor en menos del 60% de los casos se presenta un cultivo faríngeo positivo para EBHGA, que se considera altamente específico (>95%) y sensible (90%–95%) (*Centor RM et al, 1981; McIsaac WJ et al, 2004*). Debido al hecho de que el tratamiento empírico de la infección por EBHGA en pacientes con cuatro criterios aumentaría de forma innecesaria el uso de antibióticos, las recomendaciones de la IDSA y del AHA recomiendan que en todos los pacientes con dos o más criterios de Centor deba realizarse un estudio con técnicas antigénicas rápidas y tratar sólo con antibióticos los casos positivos. Contrariamente a lo que se recomienda en la población infantil, los adultos con un resultado de Strep A negativo no debe realizarse un cultivo faríngeo posterior (*Shulman ST et al, 2012*).

En general, los pacientes con puntuaciones de 3 ó 4 representan aproximadamente el 30% de todos los pacientes adolescentes y adultos con faringitis. Tenemos datos que sugieren que la faringitis por estreptococo del grupo G ocurre más a menudo con puntuaciones de 3 ó 4, similar a lo que pasa con la infección por EBHGA. Sin embargo, no hay evidencia sobre la faringitis causada por *Fusobacterium*. En una revisión de 6 casos de faringitis bacteriémica por *Fusobacterium* (sin posterior síndrome de Lemierre), 5 de los 6 pacientes tenían exudado y todos presentaban fiebre (*Centor RM et al, 2010*). En este estudio no se hacía ninguna mención a la tos, la coriza ni la presencia de adenopatías laterocervicales. En un estudio realizado en Dinamarca con 26 pacientes

con diagnóstico microbiológico de faringitis por *F. necrophorum* por cultivo, tres de los pacientes presentaron una faringoamigdalitis recurrente y todos presentaban dolor de garganta, fiebre y faringitis unilateral (*Hagelskjaer Kristensen L et al, 2008*).

Por tanto, disponemos de evidencia indirecta sobre que la faringitis por *Fusobacterium* se presenta a menudo con puntuaciones altas en las escalas de Centor y McIsaac, de 3 ó 4. También una parte importante de la faringitis bacteriana está causada por otros microorganismos distintos de EBHGA. En un ensayo clínico en que se comparó penicilina con placebo, Zwart et al (*Zwart S et al, 2000*) restringieron la inclusión de participantes a adultos con puntuaciones de 3 ó 4, observándose que aproximadamente el 75% presentaban una faringitis causada por EBHGA o por estreptococo β -hemolítico del grupo C (de hecho, el primero estuvo presente en el 50% de los casos y el segundo en el 25%). Es de esperar que muchos casos del restante 25% pudieran presentar infección por *Fusobacterium*. Por tanto, muchos pacientes con puntuaciones 3 ó 4 presentan realmente infección por *Fusobacterium*, estreptococo β -hemolítico del grupo C y EBHGA.

Si se puede confirmar esta hipótesis, tal como comenta Centor, se podría utilizar la escala de predicción no para diagnosticar la faringitis por EBHGA sino para tratar la faringitis bacteriana, lo cual implicaría que no sería necesario utilizar el Strep A, al menos en pacientes con tres o cuatro criterios de Centor (*Centor RM, 2012*). Además, la probabilidad de faringitis bacteriana en pacientes con puntuaciones altas es superior al 80%. Mientras no se publiquen nuevos estudios, debemos tomar decisiones sobre el manejo de la faringitis en los adultos. Dados los beneficios potenciales del tratamiento de los pacientes con una alta probabilidad de faringitis bacteriana, podría recomendarse tratamiento empírico en pacientes con puntuaciones de 3 ó 4, con el uso de antibióticos de espectro reducido (por ejemplo, penicilinas o cefalosporinas), que generan pocas resistencias y previene potencialmente el desarrollo de complicaciones serias, aunque hay que decir que incluso los antibióticos de espectro reducido pueden tener efectos adversos graves, incluyendo diarrea, erupción cutánea y mayor incidencia de infección de *C. difficile*. Este enfoque es distinto del que a priori sostienen la mayoría de expertos, que es considerar en aquellos pacientes con tres o cuatro criterios el uso de técnicas antigénicas rápidas. De todas formas, el debate sigue abierto.

Implicaciones para futuros trabajos de investigación

Basándose en los resultados obtenidos en esta tesis, sería interesante realizar algún tipo de investigación cualitativa para poder averiguar los motivos por qué los médicos prescriben antibióticos a pesar de tener resultados negativos con el Strep A. Esto permitiría un mejor acercamiento a este problema, ya que, según los resultados del estudio presente, no se trata de un hallazgo casual. Podría además repetirse el ensayo clínico en otras áreas y con tamaños muestrales más importantes para determinar si se reproducen estos mismos resultados.

Este ensayo clínico aleatorio pragmático halló que el empleo del Strep A en las consultas de atención primaria se asoció con una reducción significativa de la prescripción de antibióticos entre adultos con un diagnóstico clínico de faringitis aguda. Sin embargo, esperamos que la reducción en la prescripción de antibiótico podría haber sido mucho más importante ya que en la mayoría de las ocasiones el resultado obtenido con el Strep A fue negativo.

La investigación futura tiene que ir dirigida a mejorar los métodos rápidos en el diagnóstico de la infección por EBHGA. Según los trabajos más recientes, un método diagnóstico que permita distinguir la infección que debe ser tratada con antibióticos; es decir, un método que permita confirmar o descartar la infección por estreptococos β -hemolíticos de los grupos A, C y G y *F. necrophorum*, sería lo adecuado y además debería permitir distinguir la infección aguda del estado de portador crónico. Además, debería investigarse en tratamientos lo más cortos posibles para la faringitis que debe ser tratada con antibióticos y desarrollar alguna vacuna efectiva frente a EBHGA preferentemente que fuera segura, fiable y económica.

CONCLUSIONES

1. De los distintos criterios de Centor recogidos en los 557 pacientes con faringitis reclutados en esta tesis, el más frecuente fue la ausencia de tos (74,1%), seguido de la fiebre (71%).
2. Se prescribieron antibióticos en 291 casos (53,6%), siendo amoxicilina el antibiótico más frecuentemente prescrito en los dos grupos, con un poco más del 50% de los casos.
3. Los médicos de los centros que fueron asignados al grupo control prescribieron más antibióticos que los médicos que utilizaron las pruebas antigénicas rápidas (64,1% frente al 43,8%, $P < 0,001$).
4. Cuantos más criterios de Centor presentaban los pacientes, mayor era el número de antibióticos prescritos, independientemente de la utilización o no del Strep A ($P < 0,001$).
5. La evolución de los pacientes con faringitis fue similar independientemente de si tomaron o no antibióticos, siendo los efectos secundarios ligeramente más frecuentes entre los que tomaron antibióticos (11,7% frente al 7,6%).
6. El EBHGA fue positivo en el 16,7% de los cultivos realizados en el total de la muestra. Todas las cepas de EBHGA fueron sensibles a todos los β -lactámicos testados con porcentajes de resistencia frente a macrólidos que oscilaron entre el 2,3% observado con josamicina y clindamicina y el 10,2% observado con claritromicina.
7. El test de Strep A utilizado en esta tesis presentó una sensibilidad del 89,8%, una especificidad del 93,8%, un valor predictivo positivo del 75,9% y un valor predictivo negativo del 97,7%. La sensibilidad de la técnica antigénica rápida fue más alta entre los pacientes con un mayor número de criterios de Centor.

8. Los antibióticos fueron prescritos en el 30,7% de los casos con resultados de Strep A negativos.
9. Se observó inadecuación de la prescripción antibiótica en el 43% de los casos, principalmente debido a una sobreutilización antibiótica, observada en el 92,9% de los casos.
10. La inadecuación del tratamiento antibiótico fue significativamente mayor en el grupo control que en el grupo de la intervención (60% frente al 26,9%; $P < 0,001$) y mayor cuanto mayor era el número de criterios de Centor.

BIBLIOGRAFÍA

Aalbers J, O'Brien KK, Chan W-S, Falk GA, Teljeur C, Dimitrov BD, et al. Predicting streptococcal pharyngitis in adults in primary care: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs and validation of the Centor score. *BMC Med* 2011;9:67.

Ahmed S, Ayoub EM. Severe, invasive group A streptococcal disease and toxic shock. *Pediatr Ann* 1998;27:287–92.

Alós JI. Macrólidos para el tratamiento de la faringitis estreptocócica: no todo vale. *Med Clin (Barc)* 1999;112:18–9.

Alós JI, Aracil B, Oteo J, Torres C, Gómez-Garcés JL; Spanish Group for the Study of Infection in the Primary Health Care Setting. High prevalence of erythromycin-resistant and miocamycin-susceptible (M phenotype) *Streptococcus pyogenes*: results of a multicenter study performed in 1998 in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:605–9.

Alós JI, Aracil B, Oteo J, Gómez-Garcés JL; Spanish Group for the Study of Infection in the Primary Health Care Setting (IAP-SEIMC). Significant increase in the prevalence of erythromycin-resistant, clindamicin-and miocamycin-susceptible (M phenotype) *Streptococcus pyogenes* in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:333–7.

American Academy of Pediatrics Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases. 27. Elk Grove Village, IL: American Academy of Paediatrics; 2006.

American Academy of Pediatrics. Group A Streptococcal Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009:616–28.

Amess JA, O'Neill W, Giollariabhaigh CN, Dytrych JK. A six-month audit of the isolation of *Fusobacterium necrophorum* from patients with sore throat in a district general hospital. *Br J Biomed Sci* 2007;64:63–5.

Amir J, Shechter Y, Eilam N, Varsano I. Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children younger than 5 years. *Isr J Med Sci* 1994;30:619–22.

Ardanuy C, Domènech A, Rolo D, Calatayud L, Tubau F, Ayats J et al. Molecular characterization of macrolide- and multidrug-resistant *Streptococcus pyogenes* isolated from adult patients in Barcelona, Spain (1993-2008). *J Antimicrob Chemother* 2010;65:634–43.

Arroll B. Antibiotics for upper respiratory tract infections: an overview of Cochrane reviews. *Respir Med* 2005;99:255–61.

Atlas SJ, McDermott SM, Mannone C, Barry MJ. Brief report: the role of point of care testing for patients with acute pharyngitis. *J Gen Intern Med* 2005;20:759–61.

Ayanruoh S, Waseem M, Quee F, Humphrey A, Reynolds T. Impact of rapid streptococcal test on antibiotic use in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2009;25:748–50.

Bass JW, Crast FW, Knowles CR, Onufer CN. Streptococcal pharyngitis in children. A comparison of four treatment schedules with intramuscular penicillin G benzathine. *JAMA* 1976;235:1112–6.

Bass JW, Person DA, Chan DS. Twice-daily oral penicillin for treatment of streptococcal pharyngitis: less is best. *Pediatrics* 2000;105:423–4.

Batty A, Wren MW, Gal M. *Fusobacterium necrophorum* as the cause of recurrent sore throat: comparison of isolates from persistent sore throat syndrome and Lemierre's disease. *J Infect* 2005;51:299–306.

Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, Rosenfeld RM, Amin R, Burns JJ, et al; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:S1–30.

Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, et al. Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr* 1991;119:811–4.

Bessen D, Jones KF, Fischetti VA. Evidence for two distinct classes of streptococcal M protein and their relationship to rheumatic fever. *J Exp Med* 1989;169:269–83.

Bisno AL, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Non-suppurative poststreptococcal sequelae: rheumatic fever and glomerulonephritis. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*, Ed. Churchill Livingstone: New York, 1995;1799–810.

Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics* 1996;97:949–54.

Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001;344:205–11.

Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:113-25.

Bladé J, Alamán E, Cartaña A, Guinea I, Liberal A, Herreros M, et al. Evaluación de los datos clínicos y de una técnica antigénica rápida (TestPack Strep A) en el diagnóstico de las faringoamigdalitis agudas estreptocócicas. *Aten Primaria* 1991;8:92–8.

Breese BB, Disney FA. The accuracy of diagnosis of beta streptococcal infections on clinical grounds. *J Pediatr* 1954;44:670–3.

Brien JH, Bass JW. Streptococcal pharyngitis: optimal site for throat culture. *J Pediatr* 1985;106:781–3.

Brink WR, Rammelkamp CH Jr, Denny FW, Wannamaker LW. Effect in penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Am J Med* 1951;10:300–8.

Bulloch B, Kabani A, Tenenbein M. Oral dexamethasone for the treatment of pain in children with acute pharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2003;41:601–8.

Butler CC, Kinnersley P, Prout H, Rollnick S, Edwards A, Elwyn G. Antibiotics and shared decision-making in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:435–40.

Cantón R, Loza E, Morisini MI, Baquero F. Antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* in the PROTEKT antimicrobial surveillance programme during 1999-2000. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl 1):9–24.

Caparon MG, Stevens DS, Olsen A, Scott JR. Role of M protein in adherence of group A streptococci. *Infect Immun* 1991;59:1811–7.

Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685–94.

Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005;366:155–68.

Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris AJ, Chamovitz R, Rammelkamp CH Jr, Stolzer BL, et al. The role of the *Streptococcus* in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med* 1954;17:749–56.

Cenjoy C, García-Rodríguez JA, Ramos A, Cervera J, Tomás M, Asensi F, et al. Documento de consenso sobre "Tratamiento antimicrobiano de la faringoamigdalitis". *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003;54:369–83.

Centers for Disease Control (CDC). Acute rheumatic fever among Army trainees--Fort Leonard Wood, Missouri, 1987-1988. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1988;37:519–22.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: respiratory diphtheria-like illness caused by toxigenic *Corynebacterium ulcerans*—Idaho, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:77.

Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981;1:239–46.

Centor RM, Allison JJ, Cohen SJ. Pharyngitis management: defining the controversy. *J Gen Intern Med* 2007;22:127–30.

Centor RM. Expand the pharyngitis paradigm for adolescents and young adults. *Ann Intern Med* 2009;151:812–5.

Centor RM, Geiger P, Waites KB. *Fusobacterium necrophorum* bacteremic tonsillitis: 2 cases and a review of the literature. *Anaerobe* 2010;16:626–8.

Centor RM. Adolescent and adult pharyngitis: more than “strep throat”. *Arch Intern Med* 2012;172:852–3.

Chanin JM, Marcos LA, Thompson BM, Yusen RD, Dunne WM Jr, Warren DK, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone as a cause of Lemierre's syndrome. *J Clin Microbiol* 2011;49:2063–6.

Chiappini E, Principi N, Mansi N, Serra A, De Masi S, Camaioni A, et al; Italian Panel on the Management of Pharyngitis in Children. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. *Clin Ther* 2012;34:1442–58.

Cimolai N, Elford RW, Bryan L, Anand C, Berger P. Do the betahemolytic non-group A streptococci cause pharyngitis? *Rev Infect Dis* 1988;10:587–601.

Clegg HW, Ryan AG, Dallas SD, Kaplan EL, Johnson DR, Norton HJ, et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: a noninferiority trial. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:761–7.

Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2011;364:1943–54.

Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in no hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:163–7.

Cone L, Woodard DR, Schlievert PM, Tomory GS. Clinical and bacteriologic observations of a toxic-shock like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. *N Engl J Med* 1987;317:146–9.

Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hickner JM, et al; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; Centers for Disease Control. Prevention. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001;134:509–17.

Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2096.

Courtney HS, Bronze MS, Dale JB, Hasty DL. Analysis of the role of M24 protein in streptococcal adhesion and colonization by use of omega-interposon mutagenesis. *Infect Immun* 1994;62:4868–73.

- Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:470–511.
- Dale JB, Baird RW, Courtney HS. Passive protection of mice against group A streptococcal pharyngeal infection by lipoteichoic acid. *J Infect Dis* 1994;169:319–23.
- Demelker RA, Kuyvenhovven MM. Management of upper respiratory tract infections in Dutch general practice. *Br J Gen Pract* 1991;41:507–10.
- Díaz A, Ochoa C, Brezmes MF, López-Urrutia L, Rivas N. Correlación entre la prescripción de antibióticos y el descenso de las resistencias a antimicrobianos en el área de salud de Zamora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:153–9.
- Díaz-Berenguer JA, Ibrahim F. Evaluación de una técnica antigénica rápida de detección del antígeno estreptocócico tipo A (Test Pack Strep A). *Aten Primaria* 1992;9:245–9.
- Disney FA, Dillon H, Blumer JL, Dudding BA, McLinn SE, Nelson DB, et al. Cephalexin and penicillin in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal throat infections. *Am J Dis Child* 1992;146:1324–7.
- Długaiczek J, Harrer T, Zwerina J, Traxdorf M, Schwarz S, Splettstoesser W, et al. Oropharyngeal tularemia--a differential diagnosis of tonsillopharyngitis and cervical lymphadenitis. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:110–4.
- Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA* 2000;284:2912–8.
- Ebell MH, Call M, Shinholser J. Effectiveness of oseltamivir in adults: a meta-analysis of published and unpublished clinical trials. *Fam Pract* 2012; 20 Sept doi:10.1093/fampra/cms059.
- Ellen RP, Gibbons RJ. M protein-associated adherence of *Streptococcus pyogenes* to epithelial surfaces: prerequisite for virulence. *Infect Immun* 1972;5:826–30.
- Ellis NM, Kurahara DK, Vohra H, Mascaro-Blanco A, Erdem G, Adderson EE, et al. Priming the immune system for heart disease: a perspective on group A streptococci. *J Infect Dis* 2010;202:1059–67.

- Esposito S, Marchisio P, Capaccio P, Bellasio M, Corti F, Dusi E, et al. Role of atypical bacteria in children undergoing tonsillectomy because of severely recurrent acute tonsillopharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1233–7.
- Facklam R. Screening for streptococcal pharyngitis: current technology. *Infect Med* 1997;14:891–8.
- Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:613–30.
- Feder HM Jr, Gerber MA, Randolph MF, Stelmach PS, Kaplan EL. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics* 1999;103:47–51.
- Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Improved diagnostic accuracy of group A streptococcal pharyngitis with use of real-time biosurveillance. *Ann Intern Med* 2011;155:345–52.
- Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med* 2012;172:847–52.
- Forward KR, Haldane D, Webster D, Mills C, Brine C, Aylward D. A comparison between the Strep A rapid test device and conventional culture for the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006;17:221–3.
- Fox JW, Cohen DM, Marcon MJ, Cotton WH, Bonsu BK. Performance of rapid streptococcal antigen testing varies by personnel. *J Clin Microbiol* 2006;44:3918–22.
- García-Callejo FJ, Minguell-González P, Benavent-Corai V, Santonja-López N, Muñoz-Fernández N, Marco-Algarra J. Amigdalitis por *Yersinia enterocolitica*. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011;62:381–4.
- García-Rodríguez JA, Gobernado M, Cenjor C, Picazo J. Documento de consenso sobre tratamiento antimicrobiano de la faringoamigdalitis. *Rev Esp Quimioter* 2003;16:74–88.
- Gastanaduy AS, Kaplan EL, Huwe BB, McKay C, Wannamaker LW. Failure of penicillin to eradicate group A streptococci during an outbreak of pharyngitis. *Lancet* 1980;2:498–502.
- Gedela K, Boag F. Syphilitic tonsillitis in primary care: a case report. *Br J Gen Pract* 2012;62:219–20.

Gené A, Ardanuy C, Palacín E, García-García JJ. Aumento de la resistencia a macrólidos mediada por metilasas en *Streptococcus pyogenes* en un hospital pediátrico de Barcelona. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:26–8.

Gerber MA. Diagnosis of pharyngitis: methodology of throat cultures. In: Shulman ST, ed. *Pharyngitis: management in an era of declining rheumatic fever*. New York: Praeger, 1984:61–72.

Gerber MA, Spadaccini LJ, Wright LL, Deutsch L, Kaplan EL. Twice-daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1985;139:1145–8.

Gerber MA, Randolph MF, Chanatry J, Wright LL, Anderson LR, Kaplan EL. Once daily therapy for streptococcal pharyngitis with cefadroxil. *J Pediatr* 1986;109:531–7.

Gerber MA. Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:820–4.

Gerber MA, Randolph MF, Martin NJ, Rizkallah MF, Cleary PP, Kaplan EL, et al. Community-wide outbreak of group G streptococcal pharyngitis. *Pediatrics* 1991;87:598–603.

Gerber MA, Tanz RR. New approaches to the treatment of group A streptococcal pharyngitis. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:51–5.

Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:571–80.

Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009;119:1541–51.

Giráldez-García C, Rubio B, Gallegos-Braun JF, Imaz I, González-Enríquez J, Sarriá-Santamera A. Diagnosis and management of acute pharyngitis in a paediatric population: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Pediatr* 2011;170:1059–67.

Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections and bronchitis, by ambulatory care physicians. JAMA 1997;278:901–4.

Guía de uso de la técnica OSOM Strep A de Genzyme. Disponible en: <http://www.sepexpal.org/wp-content/uploads/2009/01/osom-genzyme-procedimiento.pdf>.

Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. JAMA 1992;268:2069–73.

Hagelskjaer Kristensen L, Prag J. Localised *Fusobacterium necrophorum* infections: a prospective laboratory-based Danish study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:733–9.

He XY, Wang XB, Zhang R, Yuan ZJ, Tan JJ, Peng B, et al. Investigation of *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric population from 12,025 cases with respiratory infection. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013 Jan;75(1):22-7.

Hoffmann S. The throat carrier rate of group A and other β hemolytic streptococci among patients in general practice. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B 1985;93:347–51.

Holm SE. Invasive group A streptococcal infections. N Engl J Med 1996;335:590–1.

Horstmann RD, Sievertsen HJ, Knobloch J, Fischetti VA. Antiphagocytic activity of streptococcal M protein: selective binding of complement control protein factor H Proc Natl Acad Sci USA 1988;85:1657–61.

Humair JP, Revaz SA, Bovier P, Stalder H. Management of acute pharyngitis in adults: reliability of rapid streptococcal tests and clinical findings. Arch Intern Med 2006;166:640–4.

Hustedt JW, Vázquez M. The changing face of pediatric respiratory tract infections: how human metapneumovirus and human bocavirus fit into the overall etiology of respiratory tract infections in young children. Yale J Biol Med 2010; 83:193–200.

Jackson H. Prevention of rheumatic fever. A comparative study of clindamycin palmitat and ampicillin in the treatment of group A beta hemolytic streptococcal pharyngitis. *Clin Pediatr (Phila)* 1973;12:501–3.

James WE, Badger GF, Dingle JH. A study of illness in a group of Cleveland families. XIX. The epidemiology of the acquisition of group A streptococci and of associated illnesses. *N Engl J Med* 1960;262:687–94.

Jensen A, Hagelskjaer Kristensen L, Prag J. Detection of *Fusobacterium necrophorum* subsp. *funduliforme* in tonsillitis in young adults by real-time PCR. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:695–701.

Johansson L, Mansson NO. Rapid test, throat culture and clinical assessment in the diagnosis of tonsillitis. *Fam Pract* 2003;20:108–11.

Johnson DR, Kaplan EL. False-positive rapid antigen detection test results: reduced specificity in the absence of group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Infect Dis* 2001;183:1135–7.

Johnson DR, Kurlan R, Leckman J, Kaplan EL. The human immune response to streptococcal extracellular antigens: clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications. *Clin Infect Dis* 2010;50:481–90.

Joslyn SA, Hoekstra GL, Sutherland JE. Rapid antigen detection testing in diagnosing group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *J Am Board Fam Pract* 1995;8:177–82.

Kaplan EL, Top FH Jr, Dudding BA, Wannamaker LW. Diagnosis of streptococcal pharyngitis: differentiation of active infection from the carrier state in the symptomatic child. *J Infect Dis* 1971;123:490–501.

Kaplan EL. Rapid detection of group A streptococcal antigen for the clinical and the epidemiologist: accurate? cost-effective? useful? *N Z Med J* 1988;101(847 Pt2):401–2.

Kaplan EL, Gooch IW, Notario 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;32:1798–802.

- Kaplan MH, Johnson DR, Cleary PP. Group A streptococcal serotypes isolated from patients and sibling contacts during the resurgence of rheumatic fever in the United states in the mid-1980's. *J Infect Dis* 1989;159:101–3.
- Kaul R, McGeer A, Low DE, Green K, Schwartz B. Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: Clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. Ontario Group A Streptococcal Study. *Am J Med* 1997;103:18–24.
- Kellogg JA. Suitability of throat culture procedures for detection of group A streptococci and as reference standards for evaluation of streptococcal antigen detection kits. *J Clin Microbiol* 1990;28:165–9.
- Kikuta H, Shibata M, Nakata S, Yamanaka T, Sakata H, Fujita K, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for intrafamilial transmission of group A beta-hemolytic streptococci. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:139-41.
- Klein JO. Management of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:572–5.
- Klug TE, Henriksen JJ, Fuursted K, Ovesen T. Similar recovery rates of *Fusobacterium necrophorum* from recurrently infected and non-infected tonsils. *Dan Med Bull* 2011;58:A4295.
- Klug TE, Henriksen JJ, Fuursted K, Ovesen T. Significant pathogens in peritonsillar abscesses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:619–27.
- Kociolek LK, Shulman ST. Pharyngitis. *Ann Intern Med* 2012;157:ITC3–1.
- Komaroff AL, Pass TM, Aronson MD, Ervin CT, Cretin S, Winickoff RN, et al. The prediction of streptococcal pharyngitis in adults. *J Gen Intern Med* 1986; 1:1–7.
- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 5th Ed. Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia, 1997.
- Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, Joyce MP, Ortega-Sánchez I, Lee GM, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection

Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-17):1–37.

Lancefield RC. The antigenic complex of *Streptococcus hemolyticus*. I. Demonstration of a type-specific substance in extracts of *Streptococcus hemolyticus*. *J Exp Med* 1928;47:9–10.

Lapenta D, Rubens C, Chi E, Cleary PP. Group A streptococci efficiently invade human respiratory epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:12115–9.

Lasseter GM, McNulty CA, Richard Hobbs F, Mant D, Little P; PRISM Investigators. In vitro evaluation of five rapid antigen detection tests for group A beta-haemolytic streptococcal sore throat infections. *Fam Pract* 2009;26:437–44.

Lennon DR, Farrell E, Martin DR, Stewart JM. Once-daily amoxicillin versus twice-daily penicillin V in group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child* 2008;93:474–8.

Lindbæk M, Høiby EA, Lermark G, Steinsholt IM, Hjortdahl P. Predictors for spread of clinical group A streptococcal tonsillitis within the household. *Scand J Prim Health Care* 2004;22:239–43.

Lindbæk M, Høiby EA, Lermark G, Steinsholt IM, Hjortdahl P. Clinical symptoms and signs in sore throat patients with large colony variant beta-haemolytic streptococci groups C or G versus group A. *Br J Gen Pract* 2005;55:615–9.

Lindbæk M, Francis N, Cannings-John R, Butler CC, Hjortdahl P. Clinical course of suspected viral sore throat in young adults: cohort study. *Scand J Prim Health Care* 2006;24:93–7.

Linder JA, Stafford RS. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians: a national survey, 1989–1999. *JAMA* 2001;286:1181–6.

Linder JA, Bates DW, Lee GM, Finkelstein JA. Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA* 2005;294:2315–22.

Linder JA, Chan JC, Bates DW. Evaluation and treatment of pharyngitis in primary care practice: the difference between guidelines is largely academic. *Arch Intern Med* 2006;166:1374–9.

- Linder JA. Antibiotic prescribing for acute respiratory infections—Success that's way off the mark. *JAMA Intern Med* 2013; doi:10.1001/jamainternmed.2013.1984.
- Little P, Williamson I. Sore throat management in general practice. *Fam Pract* 1996;13:317–21.
- Little PS, Gould C, Williamson I, Warner G, Gantley M, Kinmonth AL. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ* 1997;315:350–2.
- Llor C, Anadón S, Gómez Bertomeu FF, Santamaria Puig JM, Calviño Domínguez O, Fernández Pagés Y. Validación de un test de diagnóstico rápido del estreptococo B-hemolítico del grupo A. *Aten Primaria* 2008;40:489–94.
- Llor C, Cots JM, Gaspar MJ, Alay M, Rams N. Antibiotic prescribing over the last 16 years: fewer antibiotics but the spectrum is broadening. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:893–7.
- Llor C, Cots JM, Bjerrum L, Cid M, Guerra G, Arranz X, et al. Antibiotic prescribing in respiratory tract infections and predictive factors for their use. *Aten Primaria* 2010;42:28–35.
- Mackenzie A, Fuite LA, Chan FT, King J, Allen U, MacDonald N, et al. Incidence and pathogenicity of *Arcanobacterium haemolyticum* during a 2-year study in Ottawa. *Clin Infect Dis* 1995;21:177–81.
- Madurell J, Balagué M, Gómez M, Cots JM, Llor C. Impact of rapid antigen detection testing on antibiotic prescription in acute pharyngitis in adults. FARINGOCAT study: a multicentric randomized controlled trial. *BMC Fam Pract* 2010;11:25.
- Maizia A, Letrilliart L, Colin C. Stratégies de diagnostic de l'angine aiguë en France : une étude coût-efficacité. *Presse Med* 2012;41:e195–203
- Maltezou HC, Tasgris V, Antoniadou A, Galani L, Douros C, Katsarolis I, et al. Evaluation of a rapid antigen detection test in the diagnosis of streptococcal pharyngitis in children and its impact on antibiotic prescription. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1407–12.
- Mandell GL, Bennett RG, Dolin R, Bisno AL. Streptococcus pyogenes. En: Principles and practice of infectious diseases, Ed. Mandell GL, Bennett RG, Dolin R. Churchill Livingstone: New York, 1995;1786–99.

- Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet* 2012;379:953–64.
- Matthys J, De Meyere M, van Driel ML, De Sutter A. Differences among international pharyngitis guidelines: not just academic. *Ann Fam Med* 2007;5:436–43.
- McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA* 2002;287:3096–102.
- McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998;158:75–83.
- McIsaac WJ, Goel V, To T, Permaul JA, Low DE. Effect on antibiotic prescribing of repeated clinical prompts to use a sore throat score: lessons from a failed community intervention study. *J Fam Pract* 2002;51:339–44.
- McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA* 2004;291:1587–95.
- Meier FA, Centor RM, Graham L Jr, Dalton HP. Clinical and microbiological evidence for endemic pharyngitis among adults due to group C streptococci. *Arch Intern Med* 1990;150:825–9.
- Metzgar D, Zampolli A. The M protein of group A *Streptococcus* is a key virulence factor and a clinically relevant strain identification marker. *Virulence* 2011;2:402–12.
- Michos AG, Bakoula CG, Braoudaki M, Koutouzi FI, Roma ES, Pangalis A, et al. Macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes*: prevalence, resistance determinants, and emm types. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;64:295–9.
- Middleton DB, D'Amico F, Merenstein JH. Standardized symptomatic treatment versus penicillin as initial therapy for streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1988;113:1089–94.
- Mitchell MS, Sorrentino A, Centor RM. Adolescent pharyngitis: a review of bacterial causes. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;50:1091–5.
- Molero JM, Alcántara JD, Ballester A, Boada A, Gómez M, Ocampo M. Infecciones del aparato respiratorio superior. En: *Cots JM, Monedero J, Arranz J, Gómez M, Mórato ML, Sánchez C (editores). Manual de enfermedades infecciosas en Atención Primaria 3ª ed. Barcelona: semFYC Ediciones; 2010;9–41.*

Montes M, Tamayo E, Orden B, Larruskain J, Perez-Trallero E. Prevalence and clonal characterization of *Streptococcus pyogenes* clinical isolates with reduced fluoroquinolone susceptibility in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:93–7.

Neumark T, Brudin L, Mölstad S. Use of rapid diagnostic tests and choice of antibiotics in respiratory tract infections in primary healthcare — a 6-y follow-up study. *Scand J Infect Dis* 2010;42:90–6.

Neuner JM, Hamel MB, Phillips RS, Bona K, Aronson MD. Diagnosis and management of adults with pharyngitis. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:113–22.

NICE, Short Clinical Guidelines Technical Team. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008. Respiratory tract infections — antibiotic prescribing.

Nussinovitch M, Finkelstein Y, Amir J, Varsano I. Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in preschool children aged 3 months to 5 years. *Clin Pediatr (Phila)* 1999;38:357–60.

Nyman M, Alugupalli KR, Stromberg S, Forsgren A. Antibody response to *Arcanobacterium haemolyticum* infection in humans. *J Infect Dis* 1997;175:1515–8.

Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA* 1998;279:875–7.

Olympia RP, Khine H, Avner JR. Effectiveness of oral dexamethasone in the treatment of moderate to severe pharyngitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:278–82.

Papp JR, Ahrens K, Phillips C, Kent CK, Philip S, Klausner JD. The use and performance of oral-throat rinses to detect pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:259–64.

Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, Colborn DK, Bernard BS, Taylor FH, et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med* 1984;310:674–83.

- Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, Rockette HE, Kurs-Lasky M. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics* 2002;110:7–15.
- Patterson CA, Mackeson JM, Weekes LM. Antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in primary care. *Commun Dis Intell* 2003;27(Suppl):S39–41.
- Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, et al; ESCMID Sore Throat Guideline Group. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 1):1–28.
- Pérez-Casal J, Okada N, Caparon M, Scott JR. Role of the conserved C repeat region of the M protein of *Streptococcus pyogenes*. *Mol Microbiol* 1995;15:907–16.
- Pérez-Trallero E, Montes M, Orden B, Tamayo E, García-Arenzana JM, Marimón JM. Phenotypic and genotypic characterization of *Streptococcus pyogenes* isolates displaying the MLSB phenotype of macrolide resistance in Spain, 1999 to 2005. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1228–33.
- Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al; Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spalatest data and changes over 11 years (1996–1997 to 2006–2007). *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2953–9.
- Peter G, Smith AL. Group A streptococcal infections of the skin and pharynx (second of two parts). *N Engl J Med* 1977;297:365–70.
- Petersen I, Johnson AM, Islam A, Duckworth G, Livermore DM, Hayward AC. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. *BMJ* 2007;335:982.
- Pfoh E, Wessels MR, Goldmann D, Lee GM. Burden and economic cost of group A streptococcal pharyngitis. *Pediatrics* 2008;121:229–34.
- Picazo JJ, Pérez-Cecilia E, Herreras A; grupo DIRA en Atención Primaria. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias. Estudio DIRA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:410–6.

Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB, Green JL, Francis AB, Roghmann KJ, et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:635–43.

Pichichero ME. Group A streptococcal tonsillopharyngitis: cost-effective diagnosis and treatment. *Ann Emerg Med* 1995;25:390–403.

Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005;115:1048–57.

Poses RM, Cebul RD, Collins M, Fager SS. The accuracy of experienced physicians' probability estimates for patients with sore throats. Implications for decision making. *JAMA* 1985;254:925–9.

Ramanan PV, Premkumar S, Ramnath B. Youngest patient with Sydenham's chorea: a case report. *J Indian Med Assoc* 2009;107:246, 53.

Rammelkamp CH Jr. Glomerulonephritis. *Proc Inst Med Chic* 1953;19:371–84.

Report of the Committee on Infectious Disease. Pickering LK, editor. 29th Edition, Group A Streptococcal Infections. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012:668–80.

Riordan T. Human infection with *Fusobacterium necrophorum* (Necrobacillosis), with a focus on Lemierre's syndrome. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:622–59.

Roe M, Kishiyama C, Davidson K, Schaefer L, Todd J. Comparison of biostar strep A OIA Optical Immune assay, Abbot testpack plus strepA, and culture with selective media for diagnosis of group A streptococcal pharyngitis. *J Clin Microbiol* 1995;33:1551–3.

Rosenberg P, McIsaac W, MacIntosh D, Kroll M. Diagnosing streptococcal pharyngitis in the emergency department: is a sore throat score approach better than rapid streptococcal antigen testing. *CJEM* 2002;4:178–84.

- Rubio-López V, Valdezate S, Álvarez D, Villalón P, Medina MJ, Salcedo C, et al. Molecular epidemiology, antimicrobial susceptibilities and resistance mechanisms of *Streptococcus pyogenes* isolates resistant to erythromycin and tetracycline in Spain (1994-2006). *BMC Microbiol* 2012;12:315.
- Schachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:593–601.
- Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996;125:257–64.
- Schrager HM, Rheinwald JG, Wessels MR. Hyaluronic acid capsule and the role of streptococcal entry into keratinocytes in invasive skin infection. *J Clin Investig* 1996;98:1954–8.
- Schwartz B. Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. *Am J Med* 1997;103:18–24.
- 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.
- Scoggins L, Vakkas TG, Godlewski B. Rapidly progressing bilateral submandibular sialadenitis and suppurative parotitis with concomitant group C streptococcal pharyngitis. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:2585–90.
- Seppälä H, Klaukka T, Lehtonen R, Nenonen E, Huovinen P. Outpatient use of erythromycin: link to increased erythromycin resistance in group A streptococci. *Clin Infect Dis* 1995;21:1378–85.
- Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997;337:441–6.
- Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010;126:e557–64.
- Shet A, Kaplan EL. Clinical use and interpretation of group a streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:420–6.

Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, Markowitz M. Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1–7.

Shulman ST. Acute streptococcal pharyngitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2003;5(Suppl 1):13–23.

Shulman ST. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS): update. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:127–30.

Shulman ST, Tanz RR. Group A streptococcal pharyngitis and immune-mediated complications: from diagnosis to management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:137–50.

Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012;55:1279–82.

Shvartzman P, Tabenkin H, Rosentzwaig A, Dolginov F. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin once a day. *BMJ* 1993;306:1170–2.

Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, Hoffman JR; American Academy of Family Physicians. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med* 2001;134:506–8.

Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recogida, transporte y conservación de las muestras, 1993. Disponible en:

<http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap1.htm>

Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(3):CD000023.

Stevens DL, Gibbons AE, Bergstrom R, Winn V. The Eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. *J Infect Dis* 1988;158:23–8.

Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz R, Ries KM, Schlievert PM, et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989;321:1–8.

- Stillerman M, Isenberg HD, Moody M. Streptococcal pharyngitis therapy. Comparison of cephalexin, phenoxymethyl penicillin, and ampicillin. *Am J Dis Child* 1972; 123:457–61.
- Stollerman GH. Rheumatic fever. *Lancet* 1997;349:935–42.
- Stromberg A, Schwan A, Cars O. Throat carrier rates of β -hemolytic streptococci among healthy adults and children. *Scand J Infect Dis* 1988;20:411–7.
- Stürchler MS, Vuille P, Zemp E, Tschudi P, Zimmerli W. Abklärung und Antibiotikatherapie von Infektionen in der Hausarztpraxis. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:1437–46.
- Tamayo J, Pérez-Trallero E, Gómez-Garcés JL, Alós JI, on behalf of the Spanish Group for the Study of Infection in the Primary Health Care Setting (IAP-SEIMC). <http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/full/56/4/780-FN1> Resistance to macrolides, clindamycin and telithromycin in *Streptococcus pyogenes* isolated in Spain during 2004. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:780–2.
- Tani LY, Veasy LG, Minich LL, Shaddy RE. Rheumatic fever in children younger than 5 years: is the presentation different? *Pediatrics* 2003;112:1065–8.
- Tanz RR, Shulman ST, Barthel MJ, Willert C, Yogev R. Penicillin plus rifampin eradicates pharyngeal carriage of group A streptococci. *J Pediatr* 1985;106:876–80.
- Tanz RR, Shulman ST, Shortridge VD, et al; North American Streptococcal Pharyngitis Surveillance Group. Community-based surveillance in the united states of macrolide-resistant pediatric pharyngeal group A streptococci during 3 respiratory disease seasons. *Clin Infect Dis* 2004;39:1794–801.
- Tanz RR, Shulman ST. Chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:175–6.
- Tanz RR, Gerber MA, Kabat W, Rippe J, Seshadri R, Shulman ST. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. *Pediatrics* 2009;123:437–44.
- Thomas M, Del Mar C, Glasziou P. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? *Br J Gen Pract* 2000;50:817–20.

Tiwari TS, Golaz A, Yu DT, Ehresmann KR, Jones TF, Hill HE, et al. Investigations of 2 cases of diphtheria-like illness due to toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. Clin Infect Dis 2008;46:395–401.

Todd EW. Antigenic streptococcal hemolysin. J Exp Med 1932;55:267–80.

Touw-Otten F, Johansen KS. Diagnosis, antibiotic treatment and outcome of tonsillitis: report of a WHO office for 17 European countries. Fam Pract 1992;9:255–62.

Tsevat J, Kotagal UR. Management of sore throats in children: a cost-effectiveness analysis. Arch Pediatr Adolesc Med 1999;153:681–8.

Turner JC, Fox A, Fox K Addy C, Garrison CZ, Herron B, et al. Role of group C beta-hemolytic streptococci in pharyngitis: epidemiologic study of clinical features associated with isolation of group C streptococci. J Clin Microbiol 1993;31:808–11.

Turner JC, Hayden FG, Lobo MC, Ramirez CE, Murren D. Epidemiologic evidence for Lancefield group C beta-hemolytic streptococci as a cause of exudative pharyngitis in college students. J Clin Microbiol 1997;35:1–4.

Uhl JR, Adamson SC, Vetter EA, Schleck CD, Harmsen WS, Iverson LK, et al. Comparison of LightCycler PCR, rapid antigen immunoassay, and culture for detection of group A streptococci from throat swabs. J Clin Microbiol 2003;41:242–9.

Van Driel ML, De Sutter A, Keber N, Habraken H, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. Cochrane Database Syst Rev 2011;(1):CD004406.

Van Howe RS, Kusnier LP 2nd. Diagnosis and management of pharyngitis in a pediatric population based on cost-effectiveness and projected health outcomes. Pediatrics 2006;117:609–19.

Vinker S, Zohar E, Hoffman R, Elhayany A. Incidence and clinical manifestations of rheumatic fever: a 6 year community-based survey. Isr Med Assoc J 2010;12:78–81.

Wächtler H, Chenot JF; German Society of General Practice and Family Medicine. Die Halsschmerz-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. HNO 2011;59:480–4.

Wannamaker LW, Rammelkamp CH Jr, Denny FW, Brink WR, Houser HB, Hahn EO, et al. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am J Med* 1951;10:673–95.

Wannamaker LW. Perplexity and precision in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1972;124:352–8.

Wilcox MH. The tide of antimicrobial resistance and selection. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(Suppl 3):S6–10.

Worrall G, Hutchinson J, Sherman G, Griffiths J. Diagnosing streptococcal sore throat in adults. Randomized controlled trial of in-office aids. *Can Fam Physician* 2007;53:667–71.

Zwart S, Sachs AP, Ruijs GJ, Gubbels JW, Hoes AW, de Melker RA. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000;320:150–4.

Zwart S, Rovers MM, de Melker RA, Hoes AW. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ* 2003;327:1324.

ANEXOS

ANEXO 1. Carátula del protocolo del estudio, publicado en la revista *BMC Family Practice*

STUDY PROTOCOL

Open Access

Impact of rapid antigen detection testing on antibiotic prescription in acute pharyngitis in adults. FARINGOCAT STUDY: a multicentric randomized controlled trial

Jordi Madurell^{1*}, Montse Balagué², Mónica Gómez³, Josep M Cots⁴, Carl Llor⁵

Abstract

Background: Acute pharyngitis is one of the most frequent consultations to the general practitioner and in most of the cases an antibiotic is prescribed in primary care in Spain. Bacterial etiology, mainly by group A beta-hemolytic streptococcus (GABHS), accounts for 10-20% of all these infections in adults. The purpose of this study is to assess the impact of rapid antigen detection testing (RADT) to identify GABHS in acute pharyngitis on the utilization of antibiotics in primary care.

Methods/design: Multicentric randomized controlled trial in which antibiotic prescription between two groups of patients with acute pharyngitis will be compared. The trial will include two arms, a control and an intervention group in which RADT will be performed. The primary outcome measure will be the proportion of inappropriate antibiotic prescription in each group. Two hundred seventy-six patients are required to detect a reduction in antibiotic prescription from 85% in the control group to 75% in the intervention group with a power of 90% and a level of significance of 5%. Secondary outcome measures will be specific antibiotic treatment, antibiotic resistance rates, secondary effects, days without working, medical visits during the first month and patient satisfaction.

Discussion: The implementation of RADT would allow a more rational use of antibiotics and would prevent adverse effects of antibiotics, emergence of antibiotic resistance and the growth of inefficient health expenses.

Trial registration: ISRCTN23587778

Background

Acute pharyngitis is frequently seen in primary care for which uncertain etiology may result in inappropriate management. Acute pharyngitis includes rhinitis, the most common cause of visit in primary care in Spain [1]. Most pharyngotonsillitis are viral in origin while group A β -hemolytic *Streptococcus* (GABHS) is the most common bacterial cause of acute pharyngitis, accounting for approximately 15% to 30% of the cases in children and 5% to 15% of cases in adults [2]. GABHS is the only commonly occurring form of acute pharyngitis for which antibiotic therapy is indicated [3]. Nonetheless, a total of 78-98% of adults with acute

pharyngitis is treated with antibiotics, especially if sore throat is present [4,5]. Pharyngeal infection is also a frequent cause of absenteeism, with an estimated average of 6.5 days of sick leave per episode [2,6]. In streptococcal pharyngitis, antibiotic treatment shortens the transmission and dissemination of GABHS in the community, reduces the symptomatology compared to the non treated group by a mean of 16 hours and prevents suppurative complications. According to the Cochrane review, for each 100 patients treated with antibiotics compared to the placebo assigned group, one case less of rheumatic fever, two cases less of acute otitis media and 3 cases less of quinsy are produced [7,8].

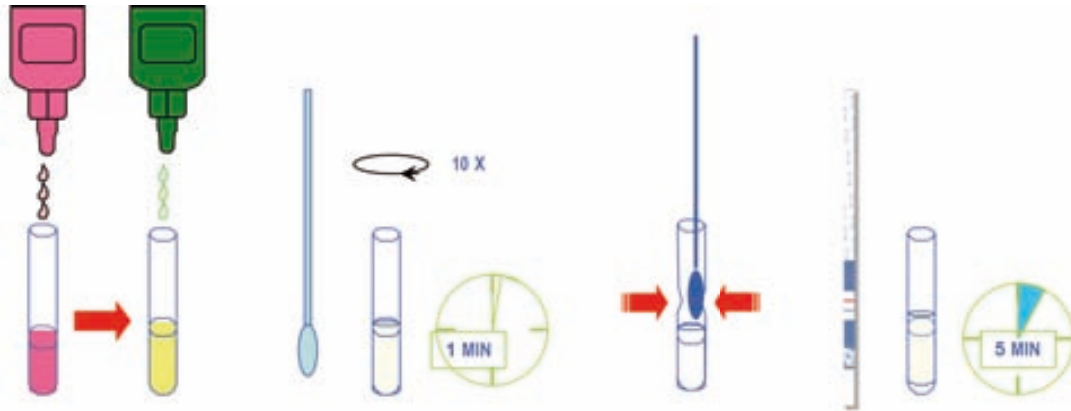
Overuse of antibiotics can lead to side effects and emergence of antibiotic resistance [9]. The main reason for antibiotic overprescription in acute pharyngitis is the

* Correspondence: jordimadurell@gmail.com

¹Primary Healthcare Center Hostalric, Institut d'Assistència Sanitària de Girona, Breda-Hostalric, Spain



ANEXO 2. Foto e instrucciones de utilización de la técnica antigénica rápida utilizada (OSOM Strep A[®] de Genzyme)



1. Añadir 3 GOTAS de reactivo 1 (rosa) + 3 GOTAS de reactivo 2 en un tubo. La solución se vuelve amarillento claro

2. Introducir el hisopo con la muestra. Mezclar la solución girando el hisopo 10 veces. Dejar reposar durante 1 minuto

3. Extraer el hisopo, exprimiendo con los dedos, para sacar la mayor cantidad de líquido posible

4. Introducir una TIRA de prueba en el tubo, con las flechas hacia abajo. Leer resultados a los 5 minutos

ANEXO 3. Resultados del test rápido de detección antigénico con el kit OSOM StrepA® de Genzyme



A la izquierda se observa un resultado positivo, con la presencia de cualquier línea de color azul junto con una línea de control de color rojo (DOS LÍNEAS). A la derecha se observa un resultado negativo, con una línea roja de control del procedimiento, sin una línea de color azul (UNA LÍNEA). Siempre hay que visualizar al menos una línea; en caso contrario la prueba está mal realizada.

Aunque las normas de la casa fabricante recomienda esperar cinco minutos, avisamos a los médicos que podían leer el resultado a los dos minutos.

ANEXO 4. Carátula del estudio de validación del test de detección antigénica publicado en la revista Butlletí de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària

Validació d'una prova de detecció ràpida de l'estreptococ betahemolític del grup A en la faringitis de l'adult. Estudi FARINGOCAT.

» Autors

Jordi Madurell¹, Montse Balagué-Corbella², Mónica Gómez³, Josep Maria Cots⁴

1- Metge de família. Centre de Salut Breda, Girona. Universitat Autònoma de Barcelona.

2- Metgessa de família. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària.

3- Metgessa de família. Centre de Salut Malgrat de Mar.

4- Metge de família. Centre de Salut La Marina, Barcelona.

» Revisors

Pere Garcia i Sebastià Juncosa.

» Correspondència

Jordi Madurell

Adreça electrònica: jordi.madurell@gmail.com

Publicat: juny de 2011

Madurell, Jordi; Balagué-Corbella, Montse; Gómez, Mónica and Josep Maria Cots (2011) Validació d'una prova de detecció ràpida de l'estreptococ betahemolític del grup A en la faringitis de l'adult. Estudi FARINGOCAT. Butlletí: Vol 29: Iss 2, Article 4. Available at: <http://pub.bsalut.net/butlleti/vol29/iss2/4>

Aquest es un article Open Access distribuït segons llicència de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)

<http://pub.bsalut.net/butlleti/vol29/iss2/4>

ANEXO 5. Carátula del estudio principal del ensayo clínico publicado en la revista *British Journal of General Practice*

Research

Carl Llor, Jordi Madurell, Montse Balagué-Corbella, Mónica Gómez and Josep Maria Cots

Impact on antibiotic prescription of rapid antigen detection testing in acute pharyngitis in adults:

a randomised clinical trial

Abstract

Background

Acute pharyngitis is one of the most frequent reasons for a GP consultation, and in most cases an antibiotic is prescribed.

Aim

To determine the impact of rapid antigen detection testing (RADT) to identify group A beta haemolytic streptococcus in acute pharyngitis on the utilisation of antibiotics and appropriateness of their use.

Design and setting

Cluster randomised controlled trial in primary care centres in Catalonia, Spain.

Method

Patients with acute pharyngitis aged 14 years or older with at least one Centor criterion (fever, tonsillar exudate, tender enlarged anterior cervical lymph nodes, or absence of cough) were recruited. Participant physicians were randomly assigned to one of two study arms: an intervention group (assigned to RADT) and a control group (following usual care, without RADT).

Results

Of the 557 adults enrolled, 543 could be evaluated for analysis (281 [51.7%] in the intervention group and 262 [48.3%] in the control group). GPs without access to RADT were more likely to prescribe antibiotics compared with those who performed rapid tests (64.1% versus 43.6%, $P < 0.001$). The more Centor criteria the patients presented, the greater the number of antibiotics prescribed, regardless of whether RADT was available ($P < 0.001$). Antibiotics were prescribed in 30.7% of the cases with negative RADT results. Inappropriate antibiotic prescription was observed in 236 cases (43%), and was significantly greater in the control than in the intervention group (60% versus 26.9%, $P < 0.001$).

Conclusion

Even though more than 30% of negative RADT results resulted in antibiotic prescribing, the study findings support the use of RADT in the consultation. This strategy has an important impact on reducing antibiotic prescription among adults with acute pharyngitis.

Keywords

criteria, clinical, clinical trials, randomised; rapid antigen detection test, primary care; Streptococcus, Streptococcus Group A.

INTRODUCTION

Acute pharyngitis is a frequent cause of visits and antibiotic prescribing in the primary care setting. It has been estimated that 52% to 89% of adults with acute pharyngitis are treated with antibiotics.¹⁻⁷ However, group A beta haemolytic streptococcus (GABHS) is the cause in only 10-30% of the cases of acute pharyngitis, and is even less frequent in adults, accounting for 10-15% of all the infections.^{7,8} The majority of authors recommend the use of antibiotics for streptococcal pharyngitis, as prompt antibiotic therapy is associated with a slightly faster recovery of symptoms, prevention of early and late complications, and reduced spread of the strain to others.⁹ In the UK, the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) recommends that clinicians consider immediate treatment with antibiotics for patients who have three or more Centor criteria: fever, tonsillar exudate, tender enlarged anterior cervical lymph nodes and absence of cough.¹⁰ However, regardless of whether they receive treatment with antibiotics, 85% of patients with acute pharyngitis are completely free of symptoms after the first week.¹¹ A study of patients with tonsillitis in 17 European countries found that the mean duration of fever was 2-3 days, irrespective of the use of an antibiotic.¹² In addition, serious complications are uncommon nowadays.^{13,14}

Overuse of antibiotics can lead to side effects and the emergence of antibiotic resistance.¹⁵ The main reason for antibiotic overprescription in acute pharyngitis is the difficulty of obtaining a rapid and correct aetiological diagnosis. In addition, physicians often believe that patients expect an antibiotic and, in case of doubt, GPs are more prone to prescribing antibiotics.

In many countries, including Spain, rapid antigen detection tests (RADTs) are seldom used in general practice and physicians still rely on the Centor criteria for prescribing antibiotic therapy.¹⁴ However, due to the fact that these findings are non-specific and are commonly found in cases of viral origin, even experienced physicians may accurately diagnose streptococcal pharyngitis based on the clinical findings alone in no more than 75% of the cases.¹⁷ In addition, primary care physicians evaluate each of the Centor criteria differently. Thus, in Spain, physicians are 28-fold more inclined to prescribe an antibiotic in acute pharyngitis when this is accompanied by tonsillar exudates.⁷ Moreover, in the different clinical trials carried out, the use of sore throat decision rules based only on clinical criteria have not been shown to be useful in reducing the prescription of antibiotics.¹⁸⁻²⁰

Culture of a throat swab has been the standard method for diagnosing streptococcal pharyngitis. However, the

C Llor, MD, family physician, Primary Healthcare Centre Jaume I, Tarragona, University Rovira i Virgili, Spain. **J Madurell**, MD, family physician, Primary Healthcare Centre Breda-Hostalric, Institut d'Assistència Sanitària de Girona, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. **M Balagué-Corbella**, MD, family physician, Centre Penitenciari d'Homes, Catalanian Institute of Health, Barcelona, Spain. **M Gómez**, MD, family physician, Primary Healthcare Centre Doctor Josep Torner i Forn, Salut Maresme, Matalgat de Mar, Spain. **JM Cots**, MD, family physician, Primary Healthcare Centre La Marina, Barcelona, University of Barcelona, Spain.

Address for correspondence

Carl Llor, c. Foixada, 95. 43008 Tarragona, Spain.

E-mail: carles.ller@barco.cat

Submitted: 1 August 2010. **Editor's response:**

3 September 2010. **Final acceptance:**

22 October 2010.

©British Journal of General Practice

This is the full-length article published online

26 Apr 2011 of an abridged version published in

print. Cite this article as: **Br J Gen Pract** 2011;

DOI: 10.3399/bjgp11X572436



□

INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Ester Amado Guirado, secretària del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de la Fundació Jordi Gol i Gurina.

CERTIFICO:

Que aquest Comitè en la reunió del dia 1 de març de 2006, ha avaluat el projecte d'investigació **(P06/03)**, de títol: “Impacte de la utilització d'un test de diagnòstic ràpid sobre el consum d'antibiòtics a la faringoamigdalitis aguda. **ESTUDI FARINGOCAT**” i presentat pel Dr. Jordi Madurell Fernández.

Considerant que respecta els principis ètics i metodològics per a poder portar-lo a terme, el comitè ha acordat donar l'aprovació definitiva al projecte abans esmentat.

Firmo a Barcelona a 2 de març de 2006

Organismos financiadores y facilitadores

