

Validación de una técnica antigénica rápida en el diagnóstico de la faringitis por estreptococo betahemolítico del grupo A

Carles Llor^a, Silvia Hernández Anadón^a, Frederic Francesc Gómez Bertomeu^b, Josep Maria Santamaria Puig^b, Olga Calviño Domínguez^a e Yvonne Fernández Pagés^a

Objetivo. Determinamos la validez de la técnica antigénica rápida (TAR) OSOM StrepA Genzyme en el diagnóstico de la faringitis aguda causada por estreptococo betahemolítico del grupo A (EBHGA).

Diseño. Estudio de pruebas diagnósticas.

Emplazamiento. Equipo urbano de atención primaria.

Participantes. Todos los pacientes mayores de 14 años atendidos en 6 consultas con síntomas de odinofagia y 2 o más de los criterios de Centor (exudado faringoamigdal, adenopatías laterocervicales dolorosas, ausencia de tos y/o historia o presencia de fiebre).

Mediciones principales. A todos los pacientes se les tomó una muestra faringoamigdal con 2 hisopos, uno para TAR y otro que fue remitido al servicio de microbiología para realizar cultivo.

Resultados. Fueron evaluables 182 sujetos, con una edad media de 30,6 ± 12,1 años, 116 mujeres (63,7%). Presentaron 2, 3 y 4 criterios de Centor 63, 83 y 36 sujetos, respectivamente. El cultivo fue positivo en 102 casos (56%), observándose infección por EBHGA en 40 pacientes (22%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 21,2-22,8); en 26 casos se aisló estreptococo del grupo C (14,3%). La infección por EBHGA presentó una mayor prevalencia entre los pacientes con 4 criterios (un 38,9% frente a un 25,3% observado con 3 criterios y frente al 7,9% con 2 criterios; $p < 0,001$). La TAR tuvo una sensibilidad del 95%, una especificidad del 93%, un valor predictivo positivo del 79,2% y un valor predictivo negativo del 98,5%.

Conclusiones. Estos resultados demuestran la utilidad de la TAR para el diagnóstico de la faringitis estreptocócica. Su uso debería extenderse a todas las consultas de atención primaria.

Palabras clave: Faringitis. *Streptococcus pyogenes*. Técnica antigénica rápida. Estreptococo betahemolítico del grupo A.

VALIDATION OF A RAPID ANTIGENIC TEST IN THE DIAGNOSIS OF PHARYNGITIS CAUSED BY GROUP A BETA-HAEMOLYTIC *STREPTOCOCCUS*

Objective. To determine the validity of the rapid antigen test (RAT) OSOM StrepA Genzyme for the diagnosis of acute pharyngitis caused by group A beta-haemolytic strep (GABHS).

Design. Diagnostic techniques survey.

Setting. Urban primary care centre, Spain.

Participants. All patients over 14 years old seen in 6 surgeries with sore throat and 2 or more Centor criteria: pharyngotonsillar exudate, tender laterocervical nodes, absence of coughing, and/or history or presence of fever.

Principal measurements. Pharyngeal swabs were taken from all the patients, one for RAT and another to send for culture in the microbiology department.

Results. A total of 182 patients were evaluable, with a mean age of 30.6 (12.1) years of which 116 were women (63.7%); 63 patients had 2 Centor criteria; 83 had 3 and 36, the 4 criteria. The culture was positive in 102 patients (56%), with GABHS showing infection in forty (22%; 95% confidence interval [CI], 21.2-22.8). Group C *Streptococcus* was isolated in 26 patients (14.3%). GABHS was higher among patients with four Centor criteria (38.9% vs 25.3% observed among those with 3 criteria and 7.9% with 2 criteria; $P < .001$). Sensitivity of RAT was 95%, with a specificity of 93%, a positive predictive value of 79.2% and a negative predictive value of 98.5%.

Conclusions. These results show the usefulness of RAT for diagnosing streptococcal pharyngitis. Its use should be spread to all primary care practices.

Key words: Pharyngitis. *Streptococcus pyogenes*. Rapid antigen test. Group A beta-haemolytic *Streptococcus*.

English version available at
www.doyma.es/270.210

A este artículo sigue un comentario editorial (pág. 495)

^aMedicina de Familia. Centro de Salud Jaume I. Tarragona. España.

^bServicio de Microbiología. Hospital Joan XXIII. Tarragona. España.

Financiación: Hemos dispuesto de forma gratuita de tiras OSOM StrepA de Genzyme, que han sido facilitadas por el Laboratorio Leti. No hemos recibido ninguna cuantía económica directa o indirecta de dicho laboratorio para la realización de este estudio.

Correspondencia: C. Llor. Foixarda, 95. 43008 Tarragona. España. Correo electrónico: carles.llor@urv.cat

Manuscrito recibido el 26-3-2008. Manuscrito aceptado para su publicación el 28-4-2008.

Introducción

La faringitis es, junto con la rinitis, el motivo asistencial más frecuente de consulta al médico de atención primaria en España¹. Es también una de las razones más frecuentes por las que se prescribe un antibiótico en nuestro país, con una tasa aproximada de prescripción del 80%¹⁻³; a pesar de ello, sólo el 50% de las faringitis en niños y el 15-25% de las de los adultos tienen una etiología bacteriana²⁻⁴. No debe tratarse de forma sistemática con antibióticos ya que, según los metaanálisis efectuados, la mayor parte de las faringitis se curan aunque no se administren antibióticos⁵. Sólo la infección causada por *Streptococcus pyogenes* o estreptococo betahemolítico del grupo A (EBHGA) requiere la utilización de un antibiótico, ya que corta la transmisión y diseminación de *S. pyogenes* en la comunidad, reduce la sintomatología respecto al grupo no tratado en una media de 16 h y porque previene las complicaciones supurativas; según la revisión Cochrane, por cada 100 pacientes tratados con antibióticos respecto al grupo asignado a placebo se produce un caso menos de fiebre reumática, 2 casos menos de otitis media aguda y 3 casos menos de abscesos periamigdalinos^{5,6}. Sin embargo, la mayor parte de los estudios incluidos en esta revisión se llevaron a cabo en los años cincuenta y sesenta, y la incidencia de complicaciones en las últimas dos décadas es mucho menor que en la época en que se llevaron a cabo estos ensayos clínicos⁷. Recientemente se ha publicado un trabajo en el Reino Unido en que se confirma que la disminución en la prescripción de antibióticos para tratar la faringitis en los últimos años no se acompaña de un mayor número de casos de fiebre reumática o de abscesos periamigdalinos⁸.

La faringitis aguda plantea problemas al médico de atención primaria, ya que es difícil diferenciar clínicamente la etiología por EBHGA de la no estreptocócica. El estándar para su diagnóstico sigue siendo el cultivo faríngeo, pero presenta algunas limitaciones importantes, como la demora en la consecución de los resultados y, además, no permite distinguir entre infección aguda y estado de portador. Habitualmente, en la práctica, se utilizan los criterios clínicos para llegar a identificar a los pacientes que deben seguir un tratamiento antimicrobiano. En este sentido, los más conocidos son los 4 criterios propuestos por Centor⁹: historia o presencia de fiebre, exudado faringoamigdalal, adenopatías laterocervicales dolorosas y ausencia de tos. Más tarde, McIsaac incluyó también la edad, de forma que se consideraba otro criterio la edad inferior a 15 años¹⁰. En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas antigénicas rápidas (TAR) para el diagnóstico de las faringoamigdalitis agudas producidas por EBHGA, con mejores sensibilidad y especificidad que las que existían en la década de los

noventa. En este estudio pretendemos evaluar la validez del OSOM Genzyme StrepA en pacientes con 2 o más criterios de Centor.

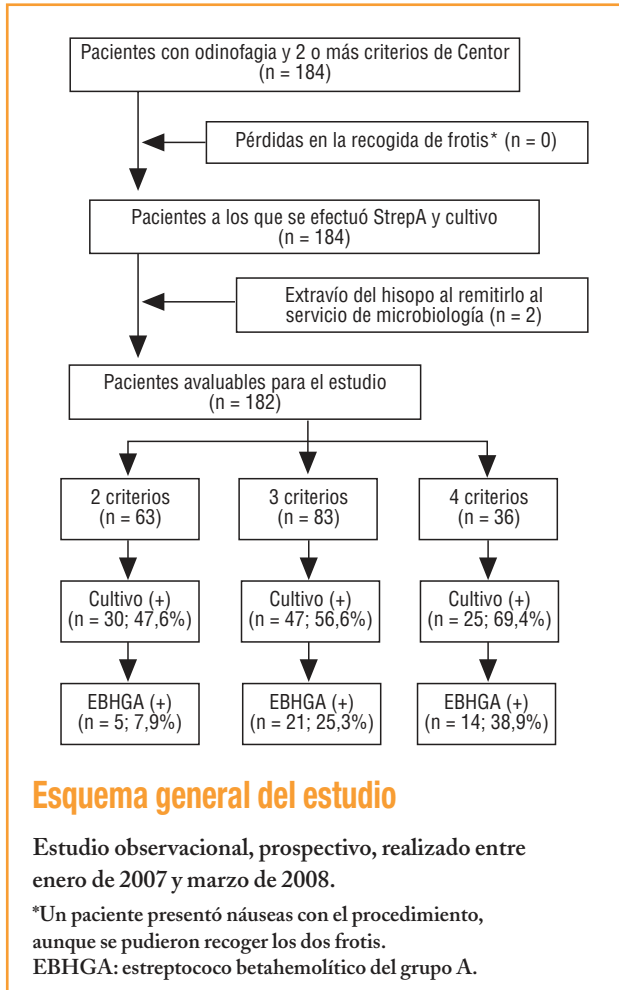
Métodos

Se trata de un estudio observacional prospectivo efectuado entre enero de 2007 y marzo de 2008. Se incluyeron consecutivamente en 6 consultas de nuestro centro de salud pacientes mayores de 14 años con clínica de odinofagia y 2 o más de los criterios de Centor: exudado faringoamigdalal, adenopatías laterocervicales dolorosas, ausencia de tos y/o historia o presencia de fiebre (> 38 °C). Se excluyó a los pacientes que habían recibido tratamiento antimicrobiano en las 2 semanas previas y si no se había podido recoger frotis. El tamaño de la muestra se calculó en 170 individuos para una precisión del 6% y una proporción esperada del 20%, con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Se confeccionó una hoja de recogida de datos en la que constaban edad, sexo, presencia de estos 4 criterios y si la infección era recurrente (menos de 2 meses desde el último episodio) o no recurrente. Para este estudio se tomaron 2 muestras a cada paciente, friccionando sobre las amígdalas y/o pared posterior de la faringe, sin tocar ni la lengua ni los dientes ni las encías, con una torunda con algodón para cultivo. La toma de muestras fue realizada por los 6 médicos de familia que previamente habían sido entrenados para efectuar la técnica de forma correcta. Con una de las muestras se realizó el OSOM StrepA (Laboratorio Genzyme), siguiendo las instrucciones del fabricante. El otro hisopo, con medio de transporte tipo AMIES (Copan Innovation Italy), se envió al Servicio de Microbiología del Hospital Joan XXIII de Tarragona. Se procedió a la siembra en una placa de agar sangre y se incubaba a una temperatura de 37 °C en atmósfera de CO₂ al 5% durante 48 h. Se consideró cultivo positivo para *S. pyogenes* el crecimiento de cualquier número de colonias betahemolíticas, tinción de Gram positiva con morfología de estreptococo y test de catalasa negativo, con posterior identificación mediante el panel automatizado para cocos grampositivos WIDER (Fco. Soria Melguizo). Los resultados se confirmaron con la posterior serotipificación mediante el Streptococcal Grouping Kit (Oxford, Reino Unido). El cultivo se consideró negativo tras 48 h de incubación con ausencia de colonias betahemolíticas.

Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de la χ^2 para el análisis de variables cualitativas y de la t de Student-Fisher para comparación de medias. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para los distintos criterios de Centor y para la TAR. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas valores de $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyó en el estudio de forma consecutiva a 184 pacientes con síntomas de faringitis y, al menos, 2 criterios de Centor, aunque 2 hisopos se extraviaron en el transporte al servicio de microbiología, por lo que resultaron evaluables 182 casos (véase esquema general del estudio). La edad media fue de 30,6 ± 12,1 años, con 116 mujeres (63,7%). Un total de 63 pacientes presentaban 2 criterios de Centor, 83 presentaban 3 criterios y 36 pacientes, 4 criterios. El criterio de Centor que más frecuentemente presentaban



los pacientes fue el exudado faringoamigdal (158 casos; 86,8%), seguido de la historia de fiebre (140 casos; 76,9%), mientras que el menos frecuente fue la presencia de adenopatías laterocervicales dolorosas (89 casos; 48,9%). El cultivo fue positivo para algún microorganismo en 102 casos (56%), siendo más frecuente entre los que presentaban 4 criterios (25 casos; 69,4%), sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas con los otros dos grupos

TABLA 1

Germen	Dos	Tres	Cuatro	Total
EBHGA	5 (7,9%)	21 (25,3%)	14 (38,9%)	40 (22,0%)
Estreptococo del grupo B	3 (4,8%)	4 (4,8%)	1 (2,8%)	8 (4,4%)
Estreptococo del grupo C	11 (17,5%)	10 (12,0%)	5 (13,8%)	26 (14,3%)
Estreptococo del grupo F	3 (4,8%)	2 (2,4%)	1 (2,8%)	6 (3,3%)
Estreptococo del grupo G	0	2 (2,4%)	0	2 (1,1%)
Otros estreptococos	4 (6,3%)	1 (1,2%)	0	5 (2,7%)
Otras bacterias distintas de estreptococos	4 (6,3%)	7 (8,4%)	4 (11,1%)	15 (8,2%)
Cultivo negativo	33 (52,4%)	36 (43,4%)	11 (30,6%)	80 (44,0%)
Total	63 (100%)	83 (100%)	36 (100%)	182 (100%)

EBHGA: estreptococo betahemolítico del grupo A.

de pacientes. En la tabla 1 se describe la etiología observada según el número de criterios de Centor y en la figura 1 se exponen los distintos agentes etiológicos aislados en el cultivo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos y la incidencia de faringoamigdalitis estreptocócica. La edad media entre los cultivos positivos para EBHGA fue ligeramente inferior a la de los que presentaron cultivo negativo, aunque sin hallar diferencias estadísticamente significativas ($29,7 \pm 11$ frente a $30,9 \pm 12,3$ años). La incidencia de infección por EBHGA fue significativamente más alta entre los que presentaban 4 criterios de Centor, seguida de los pacientes con 3 criterios y de los que tenían sólo 2 criterios ($p > 0,001$).

Los criterios de Centor asociados con una mayor frecuencia de infección por EBHGA fueron la ausencia de tos y la presencia de adenopatías laterocervicales dolorosas. Así, se aisló EBHGA en el 27,6% de los pacientes que no presentaban tos, porcentaje significativamente mayor que el observado entre los sujetos que sí tosían ($9,1\%$; $p < 0,01$). La infección por EBHGA se observó más frecuentemente entre los pacientes que presentaban adenopatías laterocervicales dolorosas (el 29,2 frente al 15,1% en aquellos casos que no las tenían; $p < 0,05$). La infección por EBHGA también fue algo más frecuente entre los que tenían historia o presencia de fiebre (el 23,6 frente al 16,7%) y entre aquellos con exudado faringoamigdal (el 22,8 frente al 16,7%); sin embargo, en estos 2 casos no se observaron diferencias estadísticamente significativas (fig. 2). En la tabla 2 se describe la validez de los criterios de Centor en el diagnóstico de la faringitis por EBHGA.

La TAR fue positiva en 48 casos y negativa en las restantes 134 determinaciones (tabla 3). La sensibilidad observada con esta técnica fue del 0,95% y la especificidad, del 0,93%. Se observaron 10 falsos positivos y 2 falsos negativos. El valor predictivo positivo fue del 0,79% y el valor predictivo negativo, del 0,98.

Discusión

La sensibilidad y la especificidad alcanzadas con la TAR utilizada, superiores al 90%, junto con el elevado valor predictivo negativo (en nuestro estudio, del 98,5%), hacen de esta prueba una herramienta diagnóstica de gran ayuda para el médico de familia. Antes de discutir los resultados tenemos que destacar los puntos diferenciales de nuestro estudio comparado con otros. Hemos incluido a pacientes con clínica de faringitis con sospecha de etiología estreptocócica; es decir, a aquellos con 2 o más de los criterios de Centor. Aun así, la incidencia observada de EBHGA fue del 22%. En otros

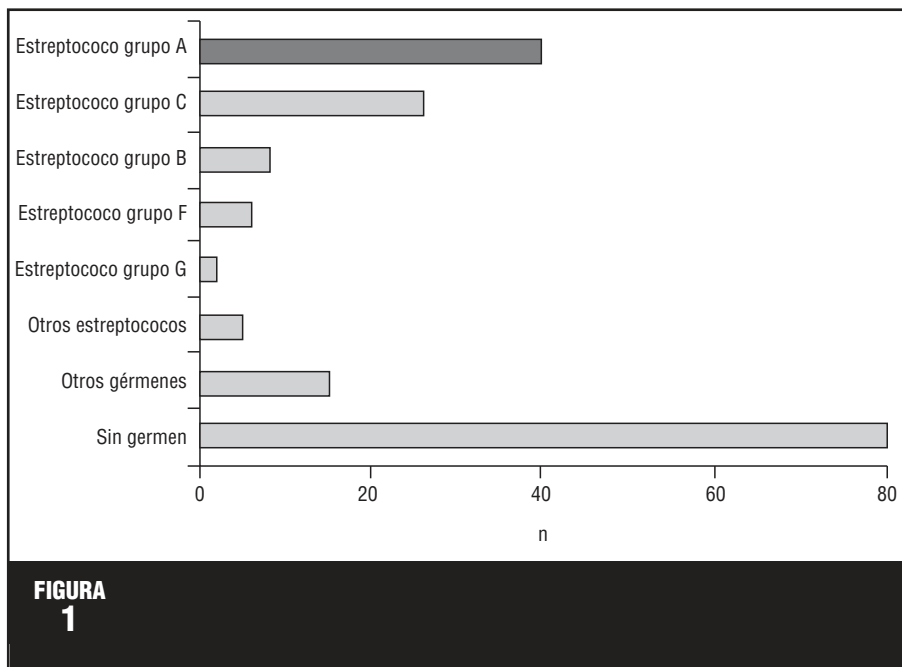


FIGURA 1

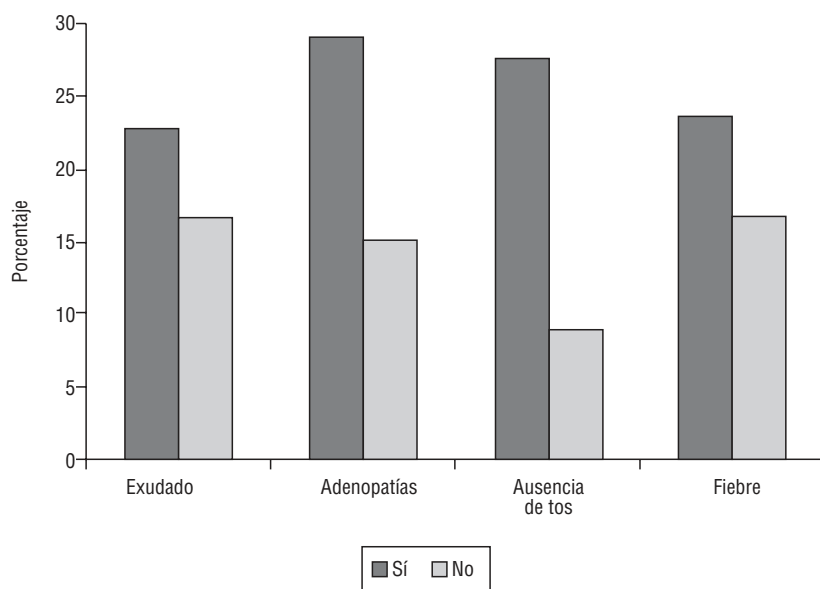


FIGURA 2

Infección confirmada por estreptococo beta hemolítico del grupo A según presencia o ausencia de criterios de Centor.

TABLA 2

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Fiebre > 38 °C	82,5%	24,6%	23,6%	83,3%
Exudado faringoamigdal	90,0%	14,1%	22,8%	83,3%
Ausencia de tos	87,5%	35,2%	27,6%	90,9%
Adenopatías dolorosas	65,0%	55,6%	29,2%	84,9%

estudios publicados en esta misma revista, los criterios de inclusión eran más laxos y éste es, sin duda, uno de los motivos para haber hallado unos resultados más favorables en nuestro trabajo¹¹⁻¹³. Sólo el trabajo de Díaz-Berenguer observó unos valores de validez similares a los nuestros, aunque el valor predictivo positivo de la TAR era algo menor en aquél, lo que estuvo motivado por la menor prevalencia de EBHGA¹². Es erróneo comparar los resultados de las TAR actuales con los obtenidos a principios de la década de los noventa, ya que los aparatos de TAR actuales son más sensibles. Tampoco se puede comparar el estudio microbiológico ya que, por ejemplo, en el estudio de Díaz-Berenguer se utilizaban discos de bacitracina, cuando en la actualidad esta metodología ya no se usa porque comportaba una elevada tasa de falsos negativos¹².

Otra de las conclusiones de nuestro trabajo, ya documentada en otros estudios, es la poca fiabilidad de los criterios clínicos para diagnosticar la faringitis estreptocócica. Incluso entre pacientes con todos los criterios de Centor, la probabilidad de que presentaran una infección estreptocócica era inferior al 40%. En nuestro trabajo, la presencia de cualquiera de estos criterios hacía más probable la etiología estreptocócica, al igual que se ha observado en otros trabajos, y de estos criterios los fundamentales son la presencia de adenopatías laterocervicales dolorosas y la ausencia de tos^{11,12,14}. Sólo estos criterios eran significativamente más prevalentes entre los pacientes con infección por EBHGA. En cambio, no se han observado diferencias estadísticamente significativas con la presencia de exudado ni con la presencia de fiebre. Estos mismos datos se han observado en otros estudios; en el trabajo

TABLA 3

	Cultivo positivo	Cultivo negativo	Total
OSOM StrepA +	38	10	48
OSOM Strep A -	2	132	134
Total	40	142	182

Sensibilidad: 38/40 = 0,95
 Especificidad: 132/142 = 0,93
 Valor predictivo positivo: 38/48 = 0,79
 Valor predictivo negativo: 132/134 = 0,98

de Lindæk et al, el EBHGA incluso presentaba una prevalencia superior entre los pacientes que no tenían exudado¹⁴. En el estudio de Marín et al¹³, recientemente publicado en esta revista, se comenta que el sistema de puntuación clínica alcanza un alto valor predictivo negativo y una especificidad que permiten diagnosticar con bastante certeza las faringitis no estreptocócicas. Sin embargo, en nuestro trabajo la probabilidad de infección por un germen distinto del EBHGA era superior al 60% entre los pacientes que presentaban 4 criterios y superior al 70% entre los que presentaban 3 criterios. La utilización de criterios clínicos para descartar la faringitis estreptocócica puede ser útil en países en vías de desarrollo, pero en estos casos se ha visto que es más útil la combinación de otros criterios, además de los de Centor¹⁵. En España, no obstante, con una utilización muy importante de antibióticos para tratar esta afección, es imprescindible realizar un cambio de hábitos y utilizar las TAR. Sólo de esta forma se conseguiría reducir la prescripción de antibióticos de la misma forma que se observó en un ensayo clínico efectuado en Canadá¹⁶.

Un aspecto que preocupa mucho al médico que atiende a un paciente con faringitis supuestamente estreptocócica es la fiabilidad del resultado negativo. En nuestro estudio, los médicos eran libres de utilizar tratamiento antibiótico independientemente del resultado de la TAR. Las guías indican que si se hallan resultados negativos, sobre todo en las faringitis con todos los criterios de Centor, se necesita confirmación mediante un cultivo⁶. Sin embargo, esta práctica no suele implementarse, ya que su resultado tarda entre 24 y 48 h. En nuestro estudio, sólo 2 pacientes con resultado negativo (los 2 casos con 3 criterios de Centor) presentaban, en realidad, una infección por EBHGA. Además, en otro estudio efectuado en España, se ha comprobado también la utilidad de las TAR hasta el punto de considerar innecesario el cultivo en los casos negativos¹⁷. Mostov¹⁸, en una revisión reciente, tampoco lo recomienda en los adultos.

Una línea de investigación que puede plantearse en un futuro es la elevada incidencia observada de infección por estreptococo beta hemolítico del grupo C, del 14,3% en nuestro medio, aproximadamente el doble de lo observado en Noruega¹⁴. Se discute en la actualidad el papel patógeno de este germen, ya que Zwart et al¹⁹ observaron que la penicilina podía reducir, aunque marginalmente, la duración de los síntomas de faringitis por estreptococo beta hemolítico

Lo conocido sobre el tema

- El estreptococo beta hemolítico es la causa de un 15-25% de las faringoamigdalitis agudas en los adultos y su incidencia aumenta cuantos más criterios de Centor presenta un paciente: exudado amigdalal, historia o presencia de fiebre, ausencia de tos y/o presencia de adenopatías laterocervicales dolorosas.
- El uso de criterios clínicos para llevar a cabo el diagnóstico de faringitis estreptocócica no es útil. Incluso en pacientes con todos los criterios de Centor la incidencia de faringitis estreptocócica es inferior al 50%.

Qué aporta este estudio

- La técnica antigénica rápida constituye un método ideal para diagnosticar la faringitis por *S. pyogenes* en la comunidad, ya que su determinación es fácil y rápida, y presenta una sensibilidad y una especificidad superiores al 90%.
- El elevado valor predictivo negativo de la técnica antigénica rápida (ante un resultado negativo se descarta la etiología por EBHGA) descarta la necesidad de realizar un cultivo posterior.
- La utilización de estas técnicas antigénicas rápidas debería tenerse en cuenta principalmente en los pacientes con más de 2 criterios de Centor.
- La incidencia de faringitis causada por estreptococo beta hemolítico del grupo C, cercana al 15% en nuestra población, abre una línea de investigación interesante, ya que no existe en la actualidad un consenso claro sobre su tratamiento.

del grupo C. Presenta factores de virulencia similares a los de *S. pyogenes* y pueden causar el mismo tipo de infecciones. Se ha asociado con brotes de faringitis con un cuadro clínico similar al producido por EBHGA, pero las secuelas no supurativas son mucho menos frecuentes.

Como conclusión, creemos que debería dotarse a todos los centros de atención primaria de TAR para el diagnóstico de la infección por EBHGA. La TAR es fácil de realizar, no precisa ningún soporte técnico ni personal especializado y es rápida. Una determinación de TAR cuesta entre 2 y 3 € según los distintos fabricantes, precio que se compensa con lo que cuesta una caja de amoxicilina, de penicilina V o de amoxicilina-ácido clavulánico. De todas formas, no se trata tanto de un problema económico como de calidad asistencial.

Agradecimiento

Queremos agradecer al Laboratorio Leti su generosidad por facilitarnos tiras de OSOM StrepA de Genzyme de forma gratuita, siempre que lo hemos requerido para la buena marcha de este trabajo.

Bibliografía

1. 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.
2. Cenjor 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.
3. Ochoa C, Vilela M, Cueto M, Eiros JM, Inglada L y el Grupo Español de Estudio de los Tratamientos Antibióticos. Adecuación del tratamiento de la faringoamigdalitis aguda a la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59:31-40.
4. Esposito S, Ascione T. Short-course treatment for acute tonsillopharyngitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16:495-7.
5. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4: CD000023.
6. American Academy of Paediatrics, Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Paediatrics; 2006.
7. Batlle E. ¿Dónde está la fiebre reumática? *Med Clin (Barc)*. 1987; 88:61-4.
8. 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.
9. 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.
10. McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ*. 2000;163:811-5.
11. Bladé J, Alamán E, Cartañá 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.
12. 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.
13. Marín J, Cubillo A, Gómez-Escalonilla N, Garzón de la Iglesia J, Reyes MN. ¿Es posible el diagnóstico clínico de la faringoamigdalitis estreptocócica? *Aten Primaria*. 2007;39:361-5.
14. Lindbæk M, Høiby EA, Lermark G, Steinsholdt IM, Hjørtedahl P. Clinical symptoms and signs in sore throat patients with large colony variant β -haemolytic streptococci groups C or G versus group A. *Br J Gen Pract*. 2005;55:615-9.
15. Smeesters PR, Campos D, Van Melderden L, De Aguilar E, Vanderpas J, Verglson A. Pharyngitis in low-resources settings: a pragmatic clinical approach to reduce unnecessary antibiotic use. *Pediatrics*. 2006;118:e1607-11.
16. Worall G, Hutchinson J, Sherman G, Griffiths J. Diagnosing streptococcal sore throat in adults. Randomized controlled trial of in-office aids. *Can Fam Phys*. 2007;53:666-71.
17. Contessotto C, Cámara M, Avilés MJ, Ojeda JM, Cascales I, Rodríguez F. Empleo racional de los antibióticos en pediatría: impacto de la aplicación de un test rápido de detección de estreptococo beta-hemolítico del grupo A en la faringoamigdalitis aguda. *An Esp Pediatr*. 2000;52:212-9.
18. Mostov PD. Treating the immunocompetent patient who presents with an upper respiratory infection: pharyngitis, sinusitis and bronchitis. *Prim Care Clin Office Pract*. 2007;34:39-58.
19. Zwart S, Sachs AP, Ruijs GJ, Gubbels JW, Hoes AW, De Melker RA. Penicillin for acute sore throat: randomized double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ*. 2000;320:150-4.