

Parámetros de evaluación de Monografía

Valor 10%

Nombre Cruz del Rosario López Gordillo

Subcompetencia Faringe

Módulo V, Grupo B Fecha 26/08/2015

Parámetros	Ponderación				
	Incompleta	Puede mejorar	Satisfactoria	Excelente	Total
Portada de los datos	0.1	0.3	0.4	0.5	0.3
Índice	0.2	0.3	0.4	0.5	0.4
Contenido o cuerpo	1	2	3	4	3
Conclusión	1	1.5	2	3	3
Bibliografía	0.5	1	1.5	2	1.5
Calificación Total					8.2



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE CHIAPAS
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
"DR. MANUEL VELASCO SUAREZ"
DESARROLLO HUMANO



FARINGOAGMIGDALITIS AGUDA



Cruz del Rosario López Gordillo

V modulo grupo: AB

Dra. María de los Ángeles Cuesy Ramírez

Competencia Otorrinolaringología
Subcompetencia: Faringe

26 de Agosto de 2015, Tuxtla Gutiérrez Chiapas

No uses tan los aadines en tu postada

INDICE

Introducción.....	3
Definición y Etiología.....	4
Epidemiología.....	4
Etiopatogénesis.....	4
Clínica	5
Sintomatología	5
Escalas de predicción.....	5
Complicaciones	6
Complicaciones supurativas.....	6
Complicaciones no supurativas.....	6
Diagnóstico	6
Tratamiento.....	6
Objetivos del tratamiento.....	6
Tratamiento antibiótico	7
Conclusiones.....	7
Bibliografía	8

Introducción

La faringoamigdalitis aguda (FAA) tanto en el adulto como en el niño es una de las enfermedades infecciosas más comunes en la consulta del médico. La etiología más frecuente es viral, pero dentro de la etiología bacteriana el principal agente responsable es *Streptococcus* b-hemolítico del grupo A (EbhGA), causante del 5 al 30% de los casos.

La FAA es un proceso agudo febril con inflamación de las mucosas del área faringoamigdal, pudiendo presentar eritema, edema, exudado, úlceras o vesículas. Muchos virus y bacterias son capaces de producir FAA y la mayoría de casos en niños están causados por virus con una evolución benigna y auto limitada. De las bacterias que causan FAA, EbhGA o *Streptococcus pyogenes* es la más importante en niños y la única en la que el tratamiento antibiótico está definitivamente indicado. Una de las estrategias en el diagnóstico y tratamiento de las FAA es tratar de distinguir si la infección se debe a EbhGA o no, lo cual no es fácil en muchos casos, basándose sólo en datos epidemiológicos o por criterios clínicos como lo son las escalas de valoración clínica que son de buena ayuda para seleccionar a que paciente se le deben de practicar las técnicas de detección rápida del antígeno estreptocócico y/o el cultivo de muestras faringoamigdalares. Sin su empleo, se tiende al sobre diagnóstico de FAA estreptocócica con la consiguiente prescripción innecesaria de antibióticos y en muchas ocasiones de amplio espectro. Esto es un aspecto relevante para evitar el uso innecesario de antibióticos (muchos incluso de amplio espectro) en un proceso de tan fácil identificación clínica. (Piñero Perez, y otros, 2011)

En el manejo del diagnóstico se tienden a utilizar las escalas de valoración clínica que son una muy buena ayuda para seleccionar a qué tipo de pacientes se les debe practicar las pruebas de confirmación del antígeno causal. (Viswanatha, y otros, 2014)

Los objetivos del tratamiento son acelerar la resolución de los síntomas, reducir el tiempo de contagio, y prevenir las complicaciones supurativas locales y no supurativas. Los antibióticos de elección para el tratamiento de la FAA estreptocócica, son penicilina y amoxicilina. (Cots, y otros, 2015)

Definición y Etiología

La faringoamigdalitis aguda (FAA) se define como un proceso agudo febril, de origen generalmente infeccioso, que cursa con inflamación de las mucosas de la faringe y/o las amígdalas faríngeas, en las que se puede objetivar la presencia de eritema, edema, exudados, úlceras o vesículas.

La etiología más frecuente es vírica, entre los virus los adenovirus son los más prevalentes. Otros virus implicados son rinovirus, enterovirus, virus influenza A y B, virus parainfluenza, virus respiratorio sincitial, coronavirus, metapneumovirus humano, virus de Epstein-Barr, virus del Herpes simple, citomegalovirus y VIH-1. Sin embargo la causa más frecuente de etiología bacteriana, es la producida por el *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus beta hemolítico del grupo A*, supone el 20-30% de todas las faringoamigdalitis en niños y el 5-15% en adultos. (Regueras De Lorenzo, y otros, 2012)

Epidemiología

La FAA constituye una de las causas principales de las consultas en atención por pediatras, otorrinolaringólogos y médicos de atención primaria en su práctica diaria.

En la práctica médica diaria preocupa de forma especial las que se encuentran producidas por el *Streptococcus beta-hemolítico del Grupo A (EbhGA)*. Es muy poco frecuente antes de los 3 años, tiene un pico de máxima incidencia entre los 5 y 15 años, para descender posteriormente entre un 5 y un 23% en los adultos jóvenes y ser finalmente muy poco frecuente en mayores de 50 años.

El mecanismo de transmisión es por vía respiratoria a través de pequeñas gotas de saliva expelidas al toser, estornudar o hablar desde personas infectadas a un huésped susceptible. En algunos casos se han descrito brotes transmitidos por contaminación de los alimentos o el agua, como también es posible su propagación a través de las manos. (Cots, y otros, 2015)

La edad del niño, la estación del año y el área geográfica en la que vive influyen en el tipo de agente implicado, en el caso de un paciente adulto la incidencia de presentación es bastante más baja, pero también puede ser una causa frecuente de salud en atención primaria, fundamentalmente aquellas que son de origen viral. (Viswanatha, y otros, 2014)

Etiopatogénesis

Se observa el aumento en el título de antiestreptolisina O durante la infección estreptocócica de la orofaringe, así como también el aumento de hemolisinas, polisacáridos encapsulados, peptidasa C5a, hialuronidasas y los niveles de citocinas TNF- α , IL-6, IL-4 y IL-10. (Correia Leao, Oliveira Leal, Menezes do Nascimento Rocha, & Andrade Rodriguez, 2015)

Las citocinas son el grupo de polipéptidos derivados de células que desempeñan un papel fundamental en la respuesta inflamatoria mediante el aumento de la infiltración celular, la activación celular y la respuesta sistémica a la inflamación

EL TNF- α y la IL-6 se considera que son las citoquinas proinflamatorias más potentes y demostraron jugar un papel importante en la inflamación de fase aguda en la evaluación del tejido histopatológico del tejido faríngeo. (Viswanatha, y otros, 2014)

Clínica

La mayor parte de las FAA son de origen viral y se han clasificado como FAA rojas y las bacteriana como FAA blancas en base a la presencia o no de exudado. Sin embargo, los hallazgos, clínicos muchas veces se superponen.

Sintomatología

Son sugestivos de origen estreptocócico el dolor de garganta de comienzo brusco, fiebre, malestar general cefalea, también lo son el dolor abdominal, náuseas y los vómitos. La existencia de petequias en el paladar no es exclusiva de la FAA por EBHGA, más específica es la presencia en el paladar blando y/o paladar duro de pequeñas pápulas eritematosas con centro pálido denominadas lesiones <<donuts>> y que solo se presenta por EbhGA.

En menores de 3 años, la FAA por EbhGA se manifiesta con un comienzo más indolente, con inflamación faringoamigdal, congestión y secreción nasal mucopurulenta persistente, fiebre (no elevada), adenopatía cervical anterior dolorosa y a veces lesiones de tipo impétigo en narinas. (Cots, y otros, 2015)

A cualquier edad la presencia de conjuntivitis, rinorrea, afonía, tos y/o diarrea es un hallazgo sugestivo de un origen vírico de la infección.

Sin embargo ninguno de estos síntomas y signos es específico de la FAA por EbhGA, ya que los criterios clínicos tienen poca validez para distinguir la causa estreptocócica del resto de las causas. (Piñero Perez, y otros, 2011)

Escalas de predicción

Diversos estudios han evaluado escalas de predicción clínicas que aumentan las probabilidades de infección causadas por EbhGA, la más conocida es la de Centor que usa cuatro criterios: fiebre, exudado o hipertrofia faringoamigdal, adenopatías laterocervicales dolorosas y ausencia de tos, en la que se suman un punto por cada uno de los criterios presentes, fluctuando a la puntuación global de 0 a 4. Otras escalas pronosticas como las de Mclsacc y FeverPAIN. No obstante la más utilizada y sencilla es la de Centor. (Cots, y otros, 2015)

Complicaciones

Complicaciones supurativas

Las complicaciones supurativas no tratadas con antibiótico o bien tras un tratamiento antibiótico inadecuado o que no se cumplió, se dan por la afectación de las estructuras contiguas o de aquellas en las que drenan, así pueden presentarse: celulitis y absceso periamigdalino, absceso retrofaríngeo, otitis media aguda, sinusitis, mastoiditis y adenitis cervical supurativa. Otras complicaciones supurativas mucho menos frecuentes son: meningitis, absceso cerebral, trombosis de los senos venosos intracraneales, neumonía estreptocócica y focos metastásicos por diseminación hematológica. (Cots, y otros, 2015)

Complicaciones no supurativas

Se encontrara la fiebre reumática aguda, la glomerulonefritis postestreptocócica, la artritis reactiva postestreptocócica, el eritema nodoso, la purpura anafilactoide y el síndrome PANDAS. (Regueras De Lorenzo,, y otros, 2012)

Diagnóstico

Basada en una anamnesis detallada, los datos epidemiológicos, los hallazgos de la exploración física y los resultados de la pruebas complementarias como lo son las técnicas de detención rápida de antígeno estreptocócico (TDR) basad en la extracción acida o enzimática del antígeno del carbohidrato específico de la pared celular del EbhGA y el cultivo de muestra faringoamigdalal que es la prueba para el diagnostico definitivo.

Así como también el base a las escalas de predicción, ya que en pacientes con ningún o un criterio de Centor las recomendaciones de los expertos no se debe utilizar ninguna prueba complementaria ni tratar con antibióticos. (Piñero Perez, y otros, 2011)

Tratamiento

Idealmente solo deben de ser tratados los casos confirmados.

Objetivos del tratamiento

- Acortar el curso de la enfermedad
- Erradicar el germen
- Evitar el contagio
- Prevenir las complicaciones
- Mejorar los síntomas

Tratamiento antibiótico

Administración de penicilina V (fenoximetilpenicilina) potásica o benzatina por vía oral, administrada durante 10 días, cumple con los objetivos del tratamiento señalados.

Amoxicilina en pauta de una o dos dosis diarias durante 10 días, tiene una mayor absorción gastrointestinal y mejor tolerancia de la suspensión. (Piñero Perez, y otros, 2011)

Ambos medicamentos se consideran antibióticos de primera elección.

Las cefalosporinas por vía oral de primera generación (cefadroxilo), segunda (cefuroxima) y tercera generación (cefixima) han demostrado buenas tasas de curación. Sin embargo las cefalosporinas por vía oral solo están indicadas en niños con reacción retardada a penicilina, no anafiláctica y en casos de recaídas de FAA por EbhGA. (Cots, y otros, 2015)

Conclusiones

La etiología más frecuente de la FAA es vírica pero si hablamos de otro agente biológico causante bacteriano sería el estreptococo beta-hemolítico del grupo A, abarcando este un alto porcentaje dentro de los principales causantes de esta enfermedad afectando tanto a los niños y a los adultos.

Los síntomas que se presentan no son muy específicos de la FAA pues se parecen mucho a síntomas de otras enfermedades, es por eso que varias instituciones se han dado a la tarea de crear escalas de valoración clínica que permitan distinguir quien en verdad presenta la enfermedad y así poder practicarle los estudios correspondientes como lo es el exudado faríngeo con el cual se determina la presencia de dicha bacteria. El tratamiento antibiótico de la FAA estreptocócica está justificado e indicado, al haberse demostrado con su empleo una pronta resolución más rápida de los síntomas, reducción del tiempo de contagio y la transmisión del EbhGA en la familia, escuela, trabajo y la prevención de complicaciones supurativas locales y no supurativas. Idealmente solo deben de tratarse los casos confirmados. No a todo paciente se le debe administrar antibióticos pues día a día se va creando más resistencia a los antibióticos.

De acuerdo a los estudios realizados en otros países y con los resultados obtenidos el medicamento de primera elecciónes la penicilina seguida de esta y con los mismos resultados de esta es la amoxicilina.

Debes cumplir con las indicaciones dadas

Bibliografía

- Correia Leao, Oliveira Leal, Menezes do Nascimento Rocha, & Andrade Rodriguez. (2015). Evaluation of cytokines produced by B-hemolytic streptococcus in acute pharyngotonsillitis. *Brazilian Journal de Otorhinolaryngology*, 402-407.
- Cots, Alos, Barcena, Boleda, Cañada, Gomez, . . . Llor. (2015). Recomendaciones para el manejo de faringoamigdalitis aguda del adulto. *Enfermedades infecciosas y Microbiología Clinica*, 10.
- Piñero Perez, Hijando Bandera, Álvez Gonzáles, Fernandez Landaluce, Silva Rico, Pérez Cánovas, & Cilleruelo Ortega. (2011). Documento del consenso sobre el diagnostico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. *Anales de Pediatría*, 342.e1-342.e13.
- Regueras De Lorenzoa,, Santos Rodríguez, Villa Bajo, Pérez Guirado, Arbesú Fernández, Barreiro Hurlé, & Nicieza García. (2012). Utilidad de una técnica antigénica rápida en el diagnóstico de faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes*. *Anales de pediatría*, 193-199.
- Viswanatha, Mohamed Rafiq, Thippeswamy, Yuvaraj, Kayva, Rizwan Baig, . . . Ramakrishnan. (2014). Ameliorative effect of Koflet formulations against pyridine-induced pharyngitis in rats. *Toxicology Reports*, 293-299.



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Recomendaciones para el manejo de la faringoamigdalitis aguda del adulto^{*}

Josep M. Cots^{a,j}, Juan-Ignacio Alós^{b,k}, Mario Bárcena^{c,l}, Xavier Boleda^{d,m}, José L. Cañada^{e,n}, Niceto Gómez^{f,o}, Ana Mendoza^{g,m}, Isabel Vilaseca^{h,o,*} y Carles Llor^{i,j}

^a Centro de Atención Primaria La Marina, Barcelona, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^c Centro de Salud de Valdehorno, Zaragoza, España

^d Farmacia Arizcum, Sant Pere de Ribes, Barcelona, España

^e Centro de Salud Algorta-Bidezabal, Getxo, Vizcaya, España

^f Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Comarcal de Hellín, Hellín, Albacete, España

^g Farmacia Coelles, Reus, Tarragona, España

^h Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Clínic, Barcelona, España

ⁱ Centro de Salud Jaume I, Tarragona, España

^j Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), España

^k Grupo de Estudio de la Infección en Atención Primaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIAP-SEIMC), España

^l Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), España

^m Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC), España

ⁿ Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), España

^o Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial (SEORL-PCF), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de diciembre de 2014

Aceptado el 7 de enero de 2015

Palabras clave:

Faringoamigdalitis aguda

Adulto

Diagnóstico

Tratamiento

Streptococcus pyogenes

Antibióticos

RESUMEN

La faringoamigdalitis aguda (FAA) en el adulto es una de las enfermedades infecciosas más comunes en la consulta del médico de familia. La etiología más frecuente es viral. Dentro de la etiología bacteriana, el principal agente responsable es *Streptococcus pyogenes* o estreptococo β -hemolítico del grupo A (EBHGA), causante del 5-30% de los casos. En el manejo diagnóstico, las escalas de valoración clínica para predecir la posible etiología bacteriana, son una buena ayuda para seleccionar a qué pacientes se deben practicar las técnicas de detección rápida de antígeno estreptocócico. Es conocido que, en general, sin estas técnicas se tiende al sobrediagnóstico de FAA estreptocócica. Es conocido que, en general, sin estas técnicas se tiende al sobrediagnóstico de FAA estreptocócica, con la consiguiente prescripción innecesaria de antibióticos, muchas veces de amplio espectro. Así, con el manejo de las escalas y la técnica de diagnóstico rápido, elaboramos los algoritmos de manejo de la FAA. Los objetivos del tratamiento son acelerar la resolución de los síntomas, reducir el tiempo de contagio y prevenir las complicaciones supurativas locales y no supurativas. Los antibióticos de elección para el tratamiento de la FAA estreptocócica son penicilina y amoxicilina. La asociación de amoxicilina y clavulánico no está indicada en el tratamiento inicial en la infección aguda. Los macrólidos tampoco son un tratamiento de primera elección; su uso debe reservarse para pacientes con alergia a la penicilina. Es importante en nuestro país adecuar tanto el diagnóstico de la FAA bacteriana y la prescripción de antibióticos a la evidencia científica disponible. La implantación de protocolos de actuación en las farmacias comunitarias puede ser de utilidad para identificar y cribar los casos que no requieran tratamiento antibiótico.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

^{*} De acuerdo con los autores y editores este artículo se publica de forma íntegra también en: Acta Otorrinolaringológica Española: 10.1016/j.otorri.2015.01.001 Atención Primaria: 10.1016/j.aprim.2015.02.002 SEMERGEN: 10.1016/j.semerg.2014.12.013.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ivilase@clinic.ub.es (I. Vilaseca).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.02.010>

0213-005X/© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Recommendations for management of acute pharyngitis in adults

ABSTRACT

Keywords:
Pharyngitis
Adult
Diagnosis
Treatment
Streptococcus pyogenes
Antibiotics

Acute pharyngitis in adults is one of the most common infectious diseases seen in general practitioners' consultations. Viral aetiology is the most common. Among bacterial causes, the main agent is *Streptococcus pyogenes* or group A β -haemolytic streptococcus (GABHS), which causes 5%-30% of the episodes. In the diagnostic process, clinical assessment scales can help clinicians to better predict suspected bacterial aetiology by selecting patients who should undergo a rapid antigen detection test. If these techniques are not performed, an overdiagnosis of streptococcal pharyngitis often occurs, resulting in unnecessary prescriptions of antibiotics, most of which are broad spectrum. Consequently, management algorithms that include the use of predictive clinical rules and rapid tests have been set up. The aim of the treatment is speeding up symptom resolution, reducing the contagious time span and preventing local suppurative and non-suppurative complications. Penicillin and amoxicillin are the antibiotics of choice for the treatment of pharyngitis. The association of amoxicillin and clavulanate is not indicated as the initial treatment of acute infection. Neither are macrolides indicated as first-line therapy; they should be reserved for patients allergic to penicillin. The appropriate diagnosis of bacterial pharyngitis and proper use of antibiotics based on the scientific evidence available are crucial. Using management algorithms can be helpful in identifying and screening the cases that do not require antibiotic therapy.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La faringoamigdalitis aguda (FAA) es una de las infecciones respiratorias más frecuentes en nuestro medio. La FAA representa una causa no despreciable de absentismo laboral, de hasta 6,5 días de media de baja laboral por episodio^{1,2}. 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%. A pesar de ello, la causa más frecuente de etiología bacteriana, la producida por *Streptococcus pyogenes* o estreptococo β -hemolítico del grupo A (EBHGA), supone el 20-30% de todas las faringoamigdalitis en niños y el 5-15% en adultos^{2,3}.

Uno de los principales problemas a los que se enfrenta el médico de atención primaria ante la FAA es el de poder realizar un diagnóstico diferencial etiológico de sospecha en función del cual poder instaurar el tratamiento más adecuado. La prescripción antibiótica ante una FAA es, en general, exagerada, ya que la mayoría de los casos obedecen a una causa viral. El uso excesivo de antibióticos conlleva la posibilidad de producir efectos secundarios en el paciente, la selección de resistencias y el consiguiente aumento en el gasto sanitario⁴⁻⁷.

En la práctica habitual, el diagnóstico se realiza en base a criterios clínicos (fiebre, exudado amigdalár, adenopatía cervical anterior y ausencia de tos), que tienen una baja sensibilidad para predecir infección por EBHGA (49-74%), por lo que la indicación de la prescripción antibiótica aumenta al haber un gran número de falsos positivos⁸.

Para el diagnóstico de la FAA la prueba de referencia es el cultivo de exudado amigdalár, cuya sensibilidad y especificidad son muy elevadas (90-95% y >95%, respectivamente)⁹. El periodo de tiempo necesario para realizar la lectura del cultivo constituye la principal limitación para su uso diagnóstico habitual. Es por ello que se han desarrollado técnicas inmunológicas rápidas de sencilla utilización y de bajo coste, que permiten en unos minutos poder detectar antígeno estreptocócico¹⁰. La mayoría de estos tests tienen actualmente una alta especificidad (>95%), pero su sensibilidad es de aproximadamente el 80%, con un rango que oscila entre el 60 y el 98%, aunque varía según las marcas comerciales y según los síntomas y signos del paciente¹¹. En cuanto al tratamiento, el EBHGA continúa siendo 100% sensible a la penicilina, y este debe seguir siendo el tratamiento de elección¹².

Etiología

Varios virus y bacterias pueden causar FAA en el paciente inmunocompetente. Entre los virus, los adenovirus son de los más prevalentes. Otros virus implicados son rinovirus, enterovirus, virus influenza A y B, virus parainfluenza, virus respiratorio sincitial, coronavirus, metapneumovirus humano, virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple, citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

Las causas bacterianas más frecuentes son EBHGA, que causa hasta el 30% de los casos en población infantil, pero es menos frecuente en los adultos. Es habitual la existencia de portadores asintomáticos, principalmente entre los niños. Otras bacterias implicadas en la FAA en nuestro medio son *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (estreptococos β -hemolíticos de los grupos C y G). Más raramente, la FAA puede estar causada por *Fusobacterium necrophorum*, *Borrelia vincentii*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae* (en adolescentes y adultos que practican sexo oral-genital), *Mycoplasma pneumoniae* (causa además bronquitis aguda o infección respiratoria superior) y *Chlamydia pneumoniae*^{13,14}.

Los estreptococos causantes de FAA mantienen hasta la fecha sensibilidad a las penicilinas y a otros antibióticos β -lactámicos, a pesar del uso masivo de estos. No se ha descrito ninguna cepa resistente a la penicilina, y las concentraciones mínimas inhibitorias de penicilina G no han variado significativamente en los últimos 90 años. Los macrólidos y las lincosamidas (clindamicina) son considerados el tratamiento de elección en pacientes alérgicos o con sospecha de alergia a β -lactámicos. En los últimos años la resistencia a esos grupos ha aumentado en distintas partes del mundo, incluyendo España. Sin embargo, este problema no afecta de la misma manera a todos; mientras que los macrólidos de 14 átomos (eritromicina, claritromicina) y 15 átomos (azitromicina) presentan cifras de resistencia del 10-30%, los de 16 átomos (midecamicina, josamicina) y las lincosamidas se mantienen por debajo del 7% de resistencia¹⁵. En cada zona debe conocerse y actualizarse la prevalencia de resistencia a macrólidos-lincosamidas, para tener disponibles alternativas a las penicilinas.

Epidemiología

La infección aguda de la mucosa y tejido orofaríngeo constituye una de las causas principales de las consultas en atención primaria (50% de los motivos de consulta por infección respiratoria alta) e incluso en los servicios de urgencias, tanto hospitalarios como extrahospitalarios. Muchas de ellas tienen un carácter autolimitado, y el uso de antibióticos en estos casos no estaría indicado.

En la práctica médica diaria preocupa de forma especial las que se encuentran producidas por el EBHGA^{1,2}. Es muy poco frecuente antes de los 3 años, tiene un pico de máxima incidencia entre los 5 y 15 años, para descender posteriormente entre un 5 y un 23% en los adultos jóvenes y ser finalmente muy poco frecuente en mayores de 50 años¹⁶.

En lo referente a su presentación, la mayor incidencia de todas ellas suele ser en las estaciones de invierno y primavera. Existen algunas excepciones, como podrían ser las causadas por rinovirus u otros virus que producen infecciones respiratorias de vías altas que predominan durante el final de la primavera o incluso al principio del verano, como ocurre con las causadas por las del grupo de los adenovirus.

El mecanismo de transmisión suele producirse por vía respiratoria a través de las pequeñas gotas de saliva que se expelen al toser, estornudar o simplemente hablar desde una persona infectada a un huésped susceptible. También en algunos casos se han descrito brotes transmitidos por contaminación de alimentos o el agua, como también es posible su propagación a través de las manos. Es posible contagiarse una faringoamigdalitis estreptocócica a través de tocar las llagas de las infecciones por EBHGA en la piel. Por el contrario, la transmisión por fómites no parece desempeñar un papel importante en la transmisión de estos microorganismos causantes de la FAA^{17,18}.

Como factores de riesgo destacan los antecedentes familiares, las condiciones de hacinamiento familiar y la contaminación ambiental, que incluye el tabaquismo crónico. Todos los grupos poblacionales están igualmente expuestos, independientemente de su nivel socioeconómico o profesión.

En el caso de un paciente adulto, la incidencia de presentación es bastante más baja, pero también puede ser una causa frecuente de consulta en atención primaria, fundamentalmente aquellas que son de naturaleza viral. Si la causa es el EBHGA, suele condicionar absentismo laboral, que puede alcanzar hasta los 6 días de baja por cada episodio.

Clínica

La mayor parte de FAA son de origen viral y ocurren en el contexto de un cuadro catarral. Suelen presentarse en forma de brotes epidémicos y se acompañan de síntomas virales como congestión nasal, febrícula, tos, disfonía, cefalea o mialgias. La FAA bacteriana cursa con un cuadro brusco de fiebre alta con escalofríos, odinofagia y disfagia importantes, pero sin síntomas virales generales. En la tabla 1 se reflejan las principales diferencias clínicas entre la etiología viral y la bacteriana. En la tabla 2 se describen los principales síntomas y signos que sugieren una etiología específica en la FAA.

Clásicamente, las FAA de origen viral se han clasificado como FAA rojas, y las bacterianas, como FAA blancas, en base a la presencia o no de exudado. Sin embargo, los hallazgos clínicos muchas veces se superponen⁸. Así, hasta un 65% de FAA viral cursan con exudado faríngeo y un 30% de las bacterianas pueden cursar sin exudado.

Complicaciones de la faringoamigdalitis aguda

Complicaciones supurativas

Ocurren por afectación de las estructuras contiguas a la infección, o por extensión de la infección a las zonas de drenaje. De entre ellas destacan el flemón y el absceso periamigdalino, el absceso retrofaríngeo, la otitis media aguda, la sinusitis, la mastoiditis y la adenitis cervical supurativa. Más excepcionales son la tromboflebitis de la vena yugular interna (síndrome de Lemierre), la fascitis necrotizante, la meningitis o los abscesos metastásicos por diseminación hemática.

Las complicaciones supurativas pueden aparecer en un 1-2% de las FAA bacterianas sin tratamiento o tratadas con un antibiótico inadecuado o mal cumplimentado¹⁸. Diversos estudios publicados en los últimos 3 años ponen de manifiesto que otros gérmenes distintos del EBHGA pueden causar estas complicaciones mucho más frecuentemente que el EBHGA, como por ejemplo el causado por *S. anginosus*¹⁹. También se discute actualmente sobre el posible rol de *Fusobacterium* en estas complicaciones²⁰.

Algunas publicaciones han sugerido que el descenso en la prescripción de antibióticos para infecciones respiratorias altas podría estar asociado a un incremento de las complicaciones. Sin embargo, estos estudios no han podido determinar si este incremento era más frecuente en el grupo no tratado que en el grupo tratado²¹⁻²³. Petersen et al.²⁴ describieron que con el uso de antibióticos el riesgo de complicaciones supuradas durante el primer mes tras el diagnóstico disminuía significativamente, siendo el número de episodios necesarios que deberían tratarse para prevenir una complicación sería de más de 4.000 casos. Little et al.²⁵ analizaron prospectivamente los factores predictivos de complicaciones supurativas tras FAA. Las complicaciones incluían amigdalitis, absceso periamigdalino, otitis media, sinusitis, impétigo, así como la necesidad de nueva consulta por falta de resolución de síntomas durante el mes siguiente al diagnóstico. La presencia de complicaciones supurativas fue del 1,3% de los pacientes, con independencia de si habían sido tratados con antibióticos de forma inmediata, por prescripción diferida, o no habían sido tratados. Sin embargo, 2 terceras partes de las complicaciones se presentaron con mayor frecuencia en pacientes con 0 a 2 criterios de Centor²⁵. Un 14,2% requirieron una nueva consulta. La inflamación amigdalar severa y el dolor ótico severo fueron factores independientes de riesgo de complicación.

Desde el punto de vista clínico, deberíamos sospechar la posibilidad de una complicación cuando la evolución clínica no sigue un curso satisfactorio. La aparición de dolor intenso de predominio unilateral, con disfagia y trismus de intensidad variable, debe hacer pensar en una celulitis o absceso periamigdalino. La exploración muestra en estos casos un abombamiento del paladar blando y desplazamiento de la amígdala hacia la línea media. La infección en estos casos suele ser poli-microbiana y requerirá en la mayoría de pacientes el drenaje quirúrgico. Excepcionalmente el absceso puede extenderse a los espacios cervicales profundos, y más raramente originar una fascitis necrosante²⁶ o una tromboflebitis de la vena yugular interna.

Complicaciones no supurativas

Destaca la fiebre reumática aguda y la glomerulonefritis postestreptocócica, que ocurre tras un periodo de latencia de unas semanas. La fiebre reumática es muy poco frecuente en los países desarrollados, con una incidencia anual inferior a un caso por cada 100.000 habitantes¹⁸, pero se mantiene como la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en niños de países en desarrollo¹⁴.

Tabla 1
Diferencias clínicas entre faringoamigdalitis viral y bacteriana

Características	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	Cefalea, náuseas, vómitos, exantema
Faringe	Eritematosa, Exudado (65%)	Inflamación importante, Exudado (70%)
Adenopatías	Múltiples y pequeñas o ausentes	Dolorosas. Aumento de tamaño

Diagnóstico

Con la evidencia disponible en la actualidad, el médico de atención primaria debe identificar principalmente la infección por EBHGA, ya que estos casos deben tratarse con antibióticos.

Manifestaciones clínicas

El diagnóstico acostumbra a ser clínico en nuestro país. Los hallazgos clínicos que suelen acompañar a la FAA causada por EBHGA son dolor de garganta, a menudo de aparición brusca, fiebre, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y dolor abdominal, inflamación

y/o presencia de exudado amigdalor y adenopatías cervicales dolorosas, sin tos. Sin embargo, ninguno de estos signos y síntomas es específico de la FAA por EBHGA, ya que los criterios clínicos tienen poca validez para discernir la causa estreptocócica del resto de causas.

Escalas de predicción

Diversos estudios han evaluado escalas de predicción clínicas que aumentan las probabilidades de infección causada por EBHGA. La más conocida es la de Centor, que usa 4 criterios: fiebre, exudado o hipertrofia faringoamigdalor, adenopatías laterocervicales

Tabla 2
Características clínicas específicas en base al germen etiológico de la faringoamigdalitis aguda

Gérmenes	Características clínicas
Virus	
Rinovirus	Resfriado común. Predominio en otoño y primavera
Coronavirus	Resfriado común. Predominio en invierno
Influenza A y B	Resfriado común
Parainfluenza	Resfriado, crup laríngeo
Adenovirus	Fiebre faringoconjuntival. Predominio en verano
Virus Coxsackie A	Suele afectar a niños. Brotes epidémicos en verano. Fiebre alta. Odinofagia intensa. Hiperemia en pilares amigdalinos. Vesículas pequeñas, superficiales, con halo rojo. Enfermedad boca-mano-pie
Virus del herpes simple 1 y 2	Gingivostomatitis, vesículas y úlceras que afectan la faringe y la cavidad oral. Puede cursar con exudado faríngeo
Virus de Epstein-Barr (VEB)	Mononucleosis infecciosa. Más frecuente en adolescentes. Fiebre. Malestar general. Astenia. Mialgias. Importante inflamación faringoamigdalor, que puede ser obstructiva y requerir tratamiento antiinflamatorio intenso. Exudado amigdalor en el 50% de los casos. Inflamación de ganglios cervicales. Esplenomegalia. Alteración hepática. La toma de antibióticos puede desencadenar un exantema maculopapular en tórax y extremidades
Citomegalovirus	Síndrome mononucleósico. Respecto a VEB, menos intensa la faringoamigdalitis y mayor aumento de transaminasas
VIH	Primoinfección: fiebre, mialgias, artralgias, exantema cutáneo. Linfadenopatías y ulceraciones en mucosas sin exudado
Bacterias	
Streptococo del grupo A	Faringoamigdalitis. Escarlatina (por cepas productoras de toxinas eritrógenas). Exantema maculopapular más acentuado en pliegues. Lengua aframbuesada. Descamación durante la convalecencia. Posibilidad de fiebre reumática
Streptococos de los grupos C y G	Faringoamigdalitis
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Faringoamigdalitis. Exantema escarlatiniforme
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Faringoamigdalitis
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Exudados faríngeos. Estridor. Alteraciones cardíacas
Anaerobios	Angina de Plaut-Vincent. Gingivostomatitis
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Tromboflebitis séptica de la yugular interna: dolor intenso, disfagia, tumefacción y rigidez cervical
<i>Francisella tularensis</i>	Faringoamigdalitis. Con antecedentes de consumo de carne silvestre poco cocinada
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Faringoamigdalitis. Enterocolitis. Puede cursar con exudados
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bronquitis. Neumonía
Hongos	
<i>Candida</i> spp.	Pacientes inmunodeprimidos, con múltiples tratamientos antibióticos, corticoides inhalados o quimiorradioterapia. Exudado blanquecino en faringe y cavidad oral. Afectación superficial, sin fiebre ni adenitis

Tabla 3

Criterios de Centor y probabilidad de infección por estreptococo β -hemolítico del grupo A

Criterios de Centor	
Fiebre o historia de fiebre > 38 °C	
Exudado o hipertrofia amigdalár	
Adenopatías laterocervicales dolorosas	
Ausencia de tos	
Número de criterios de Centor	Probabilidad de infección por EBHGA
4	39-57%
3	25-35%
2	10-17%
1	10%
Ninguno	2,5%

EBHGA: estreptococo β -hemolítico del grupo A.

dolorosas y ausencia de tos, en la que se suma un punto por cada uno de los criterios presentes, oscilando la puntuación global de 0 a 4²⁷. Se han elaborado otras escalas pronósticas, como las de McIsaac, y últimamente la FeverPAIN, creada por investigadores británicos. No obstante, la más utilizada y sencilla a la vez es la de Centor, y es la que debe recomendarse.

Los pacientes con ninguno o solo uno de estos criterios presentan un riesgo muy bajo de infección por EBHGA y, por tanto, no necesitan de ningún abordaje ni diagnóstico ni terapéutico. Las guías de práctica clínica más influyentes, tales como la de la *Infectious Diseases Society of America* o la del *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, así lo recomiendan^{11,28}.

La mayoría de expertos opinan que no pueden usarse estas escalas de puntuación clínica sin una evaluación adicional para el diagnóstico de la FAA por EBHGA, porque los médicos acostumbramos a sobreestimar la probabilidad de infección por esta causa¹¹. Esto está apoyado por 2 estudios que mostraron que los pacientes con 4 criterios presentan entre el 39 y el 57% de probabilidades de presentar un cultivo faríngeo positivo para EBHGA (tabla 3). Los porcentajes más altos se hallan en estudios efectuados en niños de 5 a 14 años, y los más bajos, en mayores de 15 años. Por tanto, el uso de estas escalas no es suficiente para conocer con exactitud si un paciente presenta una FAA causada por EBHGA o no. De hecho, la sensibilidad del juicio clínico oscila entre el 49 y el 74%, y la especificidad, entre el 58 y el 76%⁸. Además, los médicos de atención primaria evaluamos los distintos criterios de Centor de manera diferente; así, en España, los médicos damos mucho más peso al exudado faringoamigdalár en una FAA, ya que prescribimos antibióticos 28 veces más si este signo está presente, que a los otros 3 criterios (menos de 5 veces más si estos criterios se presentan)²⁹.

Métodos microbiológicos

El cultivo faríngeo es la prueba de referencia para conocer la etiología de la infección. Su principal desventaja es el tiempo que se tarda en obtener resultados. Al mismo tiempo, es muy probable que la etiología por anaerobios se haya infraestimado hasta ahora, ya que su identificación requiere condiciones de cultivo anaerobias estrictas de las que muchos laboratorios de microbiología no disponen. En los años ochenta se desarrollaron pruebas de detección antigénica rápida del EBHGA (Strep A) en muestras faríngeas tomadas con torunda. Estas técnicas presentan la ventaja de la disponibilidad del resultado en el mismo momento de la consulta. Se basan en la extracción del antígeno de hidratos de carbono del EBHGA a partir de los microorganismos obtenidos del exudado faríngeo. Son de sencilla aplicación en la consulta médica, debiéndose recoger la muestra con la ayuda de un depresor, inmovilizando la lengua, y realizando la toma del área amigdalár y faringe posterior, así como de cualquier zona inflamada o ulcerada.

Es fundamental evitar rozar la torunda con la úvula, la mucosa bucal, los labios o la lengua, tanto antes como después de la toma³⁰. Los hisopos son depositados en cubetas a las que se añade un reactivo que contiene anticuerpos antiestreptocócicos.

La validez depende de la técnica de recogida de la muestra (pueden darse resultados falsos negativos cuando se obtiene poco material), del área donde se recoge (ofrece mejor rendimiento cuando se recoge de amígdalas y/o pared posterior de la faringe), del procedimiento y condiciones del cultivo, de la probabilidad de infección estreptocócica (algunos autores han comprobado un sesgo de espectro, de forma que la sensibilidad del Strep A aumenta cuanto mayor es el número de criterios de Centor que presenta un paciente), presencia de otros gérmenes en la faringe (pueden darse resultados falsos positivos si la faringe presenta un crecimiento importante de *Staphylococcus aureus*), uso de pruebas más allá de la fecha de caducidad y marca comercial. Otro aspecto a considerar es que la positividad del Strep A no distingue infección aguda de estado de portador, aspecto que tampoco hace el cultivo. Los porcentajes de portadores asintomáticos puede llegar al 20%, pero su prevalencia en adultos no llega al 5%³¹.

Se ha visto que los médicos que usan pruebas de detección antigénica rápida prescriben menos antibióticos en la FAA que aquellos que no las utilizan³². Sin embargo, aunque el valor predictivo negativo es muy elevado, un ensayo clínico reciente demostró que los médicos españoles prescribieron antibióticos en un poco más del 30% de los casos con Strep A negativo³⁰. Esto puede ser debido a la costumbre de prescribir sistemáticamente antibióticos en pacientes que presentan al menos 2 criterios de Centor.

Las pruebas de detección antigénica rápida empleadas para el diagnóstico etiológico de la FAA son específicas para el EBHGA y no descartan otras etiologías, como las producidas por *S. dysgalactiae* y *S. anginosus*, cuyas manifestaciones clínicas son similares. Estas pruebas ofrecen la ventaja de diagnosticar la FAA estreptocócica en unos pocos minutos, con una especificidad asociada mayor del 95% cuando se utilizan en pacientes con 2 o más criterios de Centor¹¹. No obstante, aparte de que estas pruebas no sirven para descartar otras causas distintas del EBHGA, en un estudio reciente se observó que tampoco evitan la aparición de complicaciones cuando sus resultados son falsos negativos³³. Por todo ello, es necesario seguir investigando nuevas pruebas de diagnóstico rápido más fiables que ayuden al médico de atención primaria a poder tomar de forma más clara la decisión de tratar o no tratar la FAA con antibióticos³⁴.

Diagnóstico recomendado

La prueba de diagnóstico rápido a utilizar actualmente en atención primaria es el Strep A; su uso se recomienda únicamente en los casos en que se sospeche una probable infección estreptocócica.

En los pacientes con ningún o un criterio de Centor las recomendaciones de los expertos y las guías de práctica clínica coinciden en que no hay que utilizar ningún test ni tratar con antibióticos.

En pacientes con 2 criterios de Centor la situación es indeterminada, y en la actualidad la guía NICE considera en este grupo la prescripción diferida de antibióticos²⁸. En un estudio publicado recientemente, Little et al.³⁵ observaron que los pacientes asignados a la prescripción diferida de antibióticos consumieron menos de la mitad de antibióticos y refrecularon un 40% menos que los que fueron tratados de forma inmediata con antibióticos.

La estrategia que ha demostrado un mejor cociente coste-efectividad es la de realizar pruebas antigénicas rápidas a los pacientes con mayor probabilidad de infección por EBHGA y tratar, a partir del resultado, los casos positivos³⁶. Desde este punto de vista, la mejor recomendación para los pacientes con 2 o más criterios de Centor sería realizar técnicas rápidas de detección de antígenos (Strep A) (fig. 1). Esta recomendación coincide con la

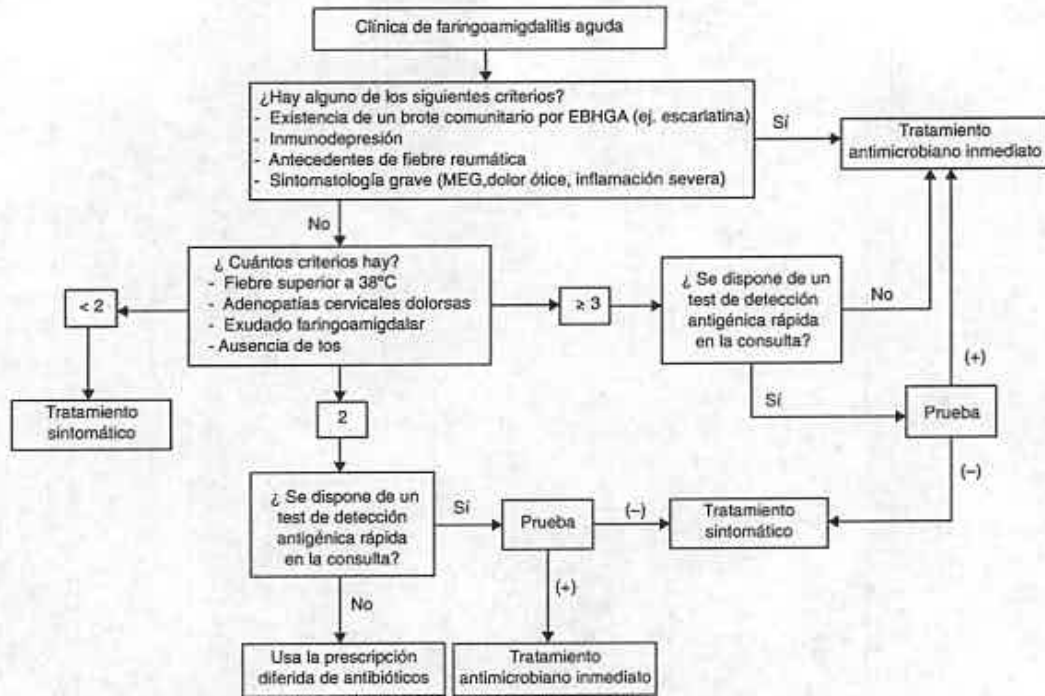


Figura 1. Abordaje recomendado de la faringoamigdalitis aguda en el adulto. EBHGA: estreptococo β -hemolítico del grupo A; MEG: mal estado general.

última propuesta de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria³⁷.

Tratamiento

Objetivos del tratamiento

Son objetivos de tratamiento antibiótico en la faringoamigdalitis por EBHGA:

- **Acortar el curso de la enfermedad.** El tratamiento antibiótico ha demostrado ser efectivo en reducir, aunque de forma muy marginal, la duración de la sintomatología de la faringoamigdalitis causada por EBHGA, concretamente en 16 h³⁸. Esta diferencia es mayor en adolescentes y adultos jóvenes, puesto que el tratamiento antimicrobiano puede reducir en 2 días la sintomatología en estos grupos.
- **Erradicar el germen.** Es importante en atención primaria identificar la FAA causada por EBHGA, ya que los pacientes que la presentan se benefician del tratamiento antimicrobiano.
- **Evitar el contagio.** El tratamiento antibiótico logra negativizar el cultivo en las primeras 24 h en el 97% de casos, disminuyendo el riesgo de contagio a otras personas.
- **Prevenir las complicaciones.** En algunos estudios el tratamiento antibiótico de la FAA causada por EBHGA ha disminuido la incidencia de complicaciones supurativas y no supurativas agudas, como la fiebre reumática, aunque este efecto no se ha observado en todas las publicaciones.
- **Mejorar los síntomas.** En el paciente con FAA debemos utilizar fármacos para reducir la sintomatología principal, que es el dolor

de garganta, con la correcta prescripción de antiinflamatorios y/o analgésicos.

En los últimos años se están publicando artículos sobre posibles beneficios de tratar con antibióticos otras causas de FAA²⁰. Existe discusión sobre la necesidad de tratar la infección causada por otros estreptococos β -hemolíticos, principalmente los grupos C y G. El tratamiento antibiótico de la FAA por el estreptococo del grupo C se podría asociar a una ligera menor duración de síntomas, pero solo en adultos (un día menos)³⁹. Se ha comprobado también que el estreptococo β -hemolítico del grupo C puede causar glomerulonefritis y puede incluso causar algunos casos de fiebre reumática aguda. Más dudas existen sobre el beneficio del tratamiento antibiótico en la FAA causada por el estreptococo del grupo G. Otra causa que ha merecido en los últimos años mucha atención es la infección por *F. necrophorum*. Sin embargo, no hay certeza de que la antibioterapia pueda disminuir la duración de la sintomatología de la FAA causada por este anaerobio. Como se ha comentado anteriormente, la necesidad de tratar la etiología por *Streptococci* del grupo *anginosus* tampoco está clara¹⁹.

Tratamiento antibiótico

Debe administrarse el tratamiento antibacteriano durante al menos 8 días, aunque preferentemente se recomienda administrarlo durante 10 días, ya que la mayoría de estudios se han efectuado con esta duración. En caso de positividad del Strep A debe recomendarse la utilización de fenoximetilpenicilina o penicilina V (1.200.000 UI/12 h por vía oral), ya que el EBHGA ha sido y sigue siendo sensible a este antibiótico en todo el mundo¹².

En caso de intolerancia al tratamiento de elección puede administrarse amoxicilina 500 mg/12 h⁴⁰. También puede administrarse

Tabla 4
Tratamiento específico de la faringoamigdalitis aguda por estreptococo β -hemolítico del grupo A

Antibiótico	Dosis	Duración
<i>Primera elección</i>		
Penicilina V (fenoximetilpenicilina)	1,2 M de UI/oral/12 h	8-10 días
<i>Alternativos</i>		
Penicilina G	1,2 M de UI i.m.	1 dosis
Amoxicilina	500 mg/12 h	8-10 días
Cefadroxilo	500 mg/12 h	8-10 días
<i>Alérgicos a β-lactámicos</i>		
Josamicina	1 g/12 h	10 días
Diacetilimidecamicina	600 mg/12 h	10 días
<i>Antibióticos en recurrencias</i>		
Clindamicina	300 mg/8 h	10 días
Amoxicilina y ácido clavulánico	500-125 mg/8 h	10 días

una cefalosporina de primera generación, como cefadroxilo 500 mg/12 h⁴⁰. Si hay alergia confirmada a la penicilina se aconseja utilizar la clindamicina 300 mg/8 h durante 10 días o un macrólido de 16 átomos como josamicina, 1 g/12 h durante 10 días, puesto que las resistencias del EBHGA, aunque han disminuido en los últimos años, siguen siendo mayores frente a los macrólidos de 14 y 15 átomos que a los de 16 átomos. En caso de FAA estreptocócica de repetición se puede administrar la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico 500/125 mg/8 h durante 10 días (tabla 4).

Tratamiento sintomático

Se recomienda reposo durante el proceso febril, la toma adecuada de líquidos, evitar irritantes, y gárgaras con agua caliente y sal⁴¹.

Como tratamiento farmacológico no antibiótico, la reciente guía europea sobre manejo de la FAA recomienda el uso de analgésicos y antiinflamatorios¹⁴. Ibuprofeno y diclofenaco son ligeramente más efectivos que paracetamol para el alivio del dolor de garganta. Flurbiprofeno, antiinflamatorio de acción local, ha demostrado ser más eficaz que el placebo para disminuir el dolor de garganta^{42,43}. En este sentido, el uso de antiinflamatorios de acción local puede ser una alternativa para el tratamiento de los síntomas de dolor de garganta sin fiebre alta. La evidencia sobre el beneficio de fitoterapia y acupuntura en la FAA es inconsistente¹⁴. Más dudas hay sobre el beneficio de los corticoides orales. En una revisión de 8 ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se incluyeron 743 pacientes, se observó que una pauta corta de corticoides por vía oral o intramuscular fue más beneficiosa que el placebo para resolver el dolor de la FAA. Este beneficio fue mayor para los adultos, aquellos con mayor sintomatología y aquellos con FAA estreptocócica. No obstante, la calidad de los estudios fue pobre y la mayoría se llevaron a cabo en servicios de urgencias.

Una variedad de agentes tópicos, administrados en forma de comprimidos, enjuagues o aerosoles, se han empleado para aliviar los síntomas de la FAA. El ambroxol 20 mg ha mostrado una ligera disminución de síntomas en un metaanálisis publicado recientemente, pero la calidad de los 5 trabajos incluidos era pobre⁴². En una revisión de la Cochrane Library, el gluconato de cinc ha demostrado reducir ligeramente el dolor de garganta comparado con placebo, pero presentó más efectos secundarios, por lo que tampoco se recomienda en la FAA.

Algunos preparados contienen anestésicos tópicos, como la lidocaína y la benzocaína, que producen alivio rápido del dolor de forma precoz, aunque los trabajos realizados presentan poca calidad metodológica y se han utilizado dosis heterogéneas^{43,44}. No hay evidencia sobre el uso de caramelos o la miel.

Derivación

Las FAA son diagnosticadas y tratadas mayoritariamente en el primer nivel asistencial⁴⁵. En determinadas ocasiones nos encontramos con la presencia de situaciones en las que hay que derivar al nivel hospitalario, por lo que se hace necesario definir en qué casos el médico de atención primaria optará por dicha derivación, con la finalidad de solucionar el problema del paciente, racionalizar los recursos de que se dispone y ser más eficiente⁴⁶.

Debemos diferenciar entre derivación urgente y diferida.

Derivación urgente

En los casos en que se precise ingreso, manipulaciones instrumentales inmediatas o cuando el proceso pueda comprometer la buena evolución del paciente^{47,48}:

Faringoamigdalitis aguda

- Casos de más de 2 semanas de duración, con mala evolución.
- Casos con gran componente inflamatorio que, a pesar del tratamiento, impide la deglución normal.
- Sospecha de faringoamigdalitis lingual con obstrucción de vía aérea-digestiva.
- Faringoamigdalitis con sospecha de infiltración linfomatosa o de cualquier otro proceso neoplásico.

Complicaciones locorregionales⁴⁹

- Adenitis que evoluciona a un adenoflemón.
- Flemones y abscesos periamigdalinos.
- Infecciones del espacio parafaríngeo.
- Infecciones de los espacios retrofaríngeos, con gran riesgo de evolucionar a mediastinitis.
- Tortícolis de gran intensidad, que pueda corresponder a una subluxación atlanto-axoidea (síndrome de Grisel).

Complicaciones a distancia

Síndrome de Lemierre: tromboflebitis de la vena yugular interna (empeoramiento con escalofríos, fiebre alta, dolor y tumefacción cervical ipsilateral en el ángulo de la mandíbula y a lo largo del músculo esternocleidomastoideo y rigidez de nuca).

Derivación diferida

Cuando se precise el manejo en el nivel hospitalario. La mayoría de las veces será referente a la necesidad de una amigdalectomía.

Tabla 5
Uso de Strep A en la farmacia comunitaria

- Si se cumplen criterios de etiología bacteriana, el farmacéutico ofrecerá la realización de una prueba del Strep A si la técnica está validada y el profesional farmacéutico está correctamente formado para su realización
- La realización de esta prueba diagnóstica en la farmacia comunitaria es útil para¹⁷:
 - Disuadir al paciente que solicita un tratamiento antibiótico sin prescripción médica
 - Hacer un cribado de la FAA de origen bacteriano
 - Facilitar al médico el diagnóstico de la enfermedad
- En caso de resultado negativo se realizará la actuación farmacéutica correspondiente
- En caso de resultado positivo, además del tratamiento sintomático, se le recomendará que acuda a su médico para confirmar el diagnóstico e instaurar el tratamiento adecuado

Las indicaciones para esta dentro de los procesos infecciosos son las siguientes⁵⁰:

Amigdalitis de repetición

Amigdalitis de repetición o amigdalitis recurrentes: situaciones clínicas con las siguientes características:

- Siete episodios o más de amigdalitis aguda al año en el último año, o
- Cinco episodios al año en los últimos 2 años, o
- Tres episodios al año en los últimos 3 años, o
- Síntomas persistentes durante al menos un año.

Además, cada episodio debe cumplir, al menos, uno de los siguientes criterios clínicos:

- Exudado purulento amigdalario.
- Fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$.
- Linfadenopatías cervicales anteriores dolorosas.
- Cultivo faríngeo positivo para EBHGA.

Estos criterios son los denominados mínimamente aceptables. No obstante, cada caso debe ser evaluado en particular sopesando factores como lo incapacitante del cuadro, las repercusiones sobre el paciente y su familia.

Absceso periamigdalino recurrente

Se indicará cirugía ante 2 casos consecutivos de absceso periamigdalino ipsilateral.

Adenitis cervical recurrente

Definida como:

- Inflamación aguda de adenopatías cervicales múltiples.
- Fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$ y malestar general.
- Más de 3 días de duración.
- Ausencia de infección respiratoria baja.
- Coexistencia de infección respiratoria alta o amigdalitis aguda.

Los criterios de frecuencia y las consideraciones a la hora de evaluar estos casos son las mismas que las descritas para la amigdalitis recurrente.

Manejo en la farmacia comunitaria

El dolor de garganta es motivo frecuente de consulta en el ámbito sanitario, muchas de ellas en las farmacias comunitarias⁵¹. Las farmacias comunitarias son centros sanitarios accesibles a la población; por ello, el abordaje de esta patología debe realizarse de una manera protocolizada a fin de decidir si actuar desde la farmacia comunitaria o derivar al médico.

La indicación farmacéutica es el servicio profesional prestado ante una demanda de un paciente o usuario que llega a la farmacia sin saber qué medicamento ha de adquirir y solicita al farmacéutico el remedio más adecuado para un problema de salud concreto. Si el servicio requiere la dispensación de un medicamento, se ha de realizar con criterios de atención farmacéutica, garantizando, después de una evaluación individual, que el paciente recibe y utiliza los medicamentos de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el periodo de tiempo adecuado, con la información para utilizarlos de manera correcta, y de acuerdo con la normativa vigente⁵².

Dentro del procedimiento a seguir ante la consulta para solucionar el dolor de garganta, el farmacéutico debe considerar los siguientes puntos (fig. 2):

- Quién realiza la consulta. Verificar si la persona que acude es la que tiene el problema de salud.
- Cuál es la razón de la consulta: dolor de garganta.
- Se debe preguntar por los síntomas: en la farmacia comunitaria se tratan solamente problemas de salud autolimitados.
- Verificar:
 - Signos y síntomas. Si se cumplen criterios de etiología bacteriana, derivar al médico u ofrecer realización de Strep A si la técnica está validada y el profesional farmacéutico está correctamente formado para su realización (tabla 5).
 - Si ha habido un tratamiento anterior sin obtener mejoría.
 - Utilización de otros medicamentos para otras causas.
 - Enfermedades concomitantes u hospitalización reciente.
 - Presencia de alergias o intolerancias.
 - Presencia de una situación fisiológica especial (embarazo...).
- Evaluar:
 - Criterios de derivación al médico (tabla 6).
 - Contraindicaciones.
 - Posibles interacciones de la medicación de base del paciente con el tratamiento que se vaya a recomendar.
- Actuar. Utilizando una o más opciones de las siguientes:
 - Asesorar sin dispensar. Consejos higiénico-dietéticos:
 - Aumentar ingesta de líquidos.
 - Dieta ligera.
 - Utilizar pañuelos de papel de un solo uso.
 - Lavarse las manos frecuentemente.

Tabla 6
Criterios de derivación al médico desde la farmacia comunitaria

- Criterios claros de derivación
 - Repercusión sistémica, con fiebre elevada y mal estado general
 - Historia previa de fiebre reumática
- Otros criterios de derivación
 - Edad menor de 15 años
 - Pacientes con enfermedad de base mal controlada (diabéticos, inmunodeprimidos...), y/o situación fisiológica que lo requiera
 - Pacientes que presenten disfonía de más de 3 semanas de evolución
 - Presencia de paladar abombado o con voz nasal
 - Si el paciente ha tomado antibiótico hace menos de una semana sin mejoría

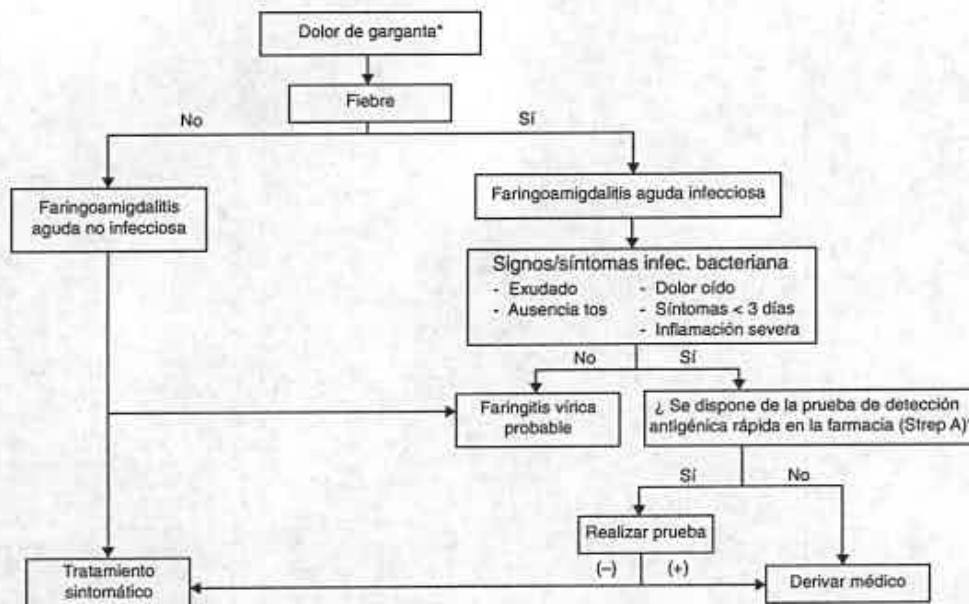


Figura 2. Manejo del dolor de garganta en la farmacia comunitaria.
*Derivar según protocolo.

- Evitar fumar.
- Humedecer el ambiente, manteniendo una ventilación adecuada.
- No forzar la voz.
- Evitar cambios bruscos de temperatura.
 - Dispensar un tratamiento farmacológico que no precise prescripción médica
- Analgésico-antiinflamatorio no esteroideo de acción local: flurbiprofeno.
- Analgésico-antiinflamatorio no esteroideo sistémico: ibuprofeno.
- Analgésicos: paracetamol.
 - Recomendar tratamiento no farmacológico
- Suero fisiológico.
 - Derivar al médico si es necesario.
 - Seguimiento farmacoterapéutico para maximizar la efectividad y la seguridad de los tratamientos, minimizando riesgos, contribuir a la racionalización de los medicamentos y mejorar la calidad de vida de los pacientes⁵³.

Conclusiones

El objetivo principal del documento de consenso es orientar el manejo de la FAA en atención primaria y en las farmacias comunitarias.

1. La etiología más frecuente de la FAA es la viral. Entre las causas bacterianas, el principal agente responsable es el EBHGA.
2. En general, dada la inespecificidad de los síntomas y signos clínicos, se tiende al sobrediagnóstico de FAA estreptocócica, con la consiguiente sobreprescripción innecesaria de antibióticos.
3. Para ayudar al diagnóstico etiológico son de utilidad las escalas de valoración clínica, que permiten seleccionar a quienes se deben practicar un test de diagnóstico rápido.
4. Cuando disponemos de test de diagnóstico rápido debe utilizarse según unos criterios, no en todas las FAA.
5. Se recomienda utilizar el test Strep A cuando el paciente presenta 2 o más criterios en la escala de Centor.
6. El antibiótico de elección para el tratamiento de la FAA estreptocócica es la penicilina V fenoximetilpenicilina.

7. La efectividad de la penicilina está demostrada y no se ha descrito, hasta el momento, ningún caso de EBHGA resistente. Su espectro de acción es reducido y, por tanto, selecciona menos resistencias que otros antibióticos.
8. La asociación de amoxicilina y ácido clavulánico no está indicada de forma empírica en el tratamiento de la FAA estreptocócica no recurrente. El EBHGA no produce β -lactamasas.
9. Es necesario en nuestro país adecuar la prescripción de antibióticos a la evidencia científica disponible.
10. La farmacia comunitaria, como servicio de atención sanitaria, debe manejar la FAA con la aplicación de protocolos para saber qué pacientes precisan atención farmacéutica y qué pacientes precisan atención médica.

Conflicto de intereses

El Dr. Llor comenta que ha sido becado por la *Fundació Jordi Gol i Gurina* para una estancia de investigación en la Universidad de Cardiff en 2013 y que recibe becas de investigación de la Comisión Europea (Sixth y Seventh Programme Frameworks), Sociedad Catalana de Medicina de Familia e Instituto de Salud Carlos III. Los otros autores no reportan conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Estudio Nacional de la Infección Respiratoria (ENIR). Madrid: Gabinete de Estudios Sociológicos, SOCIMED; 1990.
2. Bisno AL. Acute pharyngitis: Etiology and diagnosis. *Pediatrics*. 1996;97:949-54.
3. 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.
4. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Out-patient antibiotic use in Europe and association with resistance: A cross-national database study. *Lancet*. 2005;365:579-87.
5. EDDC/EMA Joint Technical Report. The bacterial challenge: Time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. Stockholm. 2009.
6. Costelloe C, Mercialle C, Lovering A, Mant DM, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2096.
7. World Health Organization. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. Antimicrobial resistance—global surveillance report. Virtual Press Conference. 30 April 2014.

- Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/> 05-02-2015.
8. Andersen JS, Borrid N, Hoffmann S. Antibiotics for sore throats. Potential of antigen detection tests. *BMJ*. 1995;310:58-9.
 9. 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.
 10. Llor C, Hernández Anadón S, Gómez Bertomeu FF, Santamaria Puig JM, Calviño Domínguez O, Fernández Pagés Y. Validación de una prueba antigénica rápida en el diagnóstico de la faringitis causada por el estreptococo beta-hemolítico del grupo A. *Aten Primaria*. 2008;40:489-94.
 11. 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.
 12. Ralph AP, Carapetis JR. Group A streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;368:1-27.
 13. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med*. 2011;364:648-55.
 14. 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.
 15. Tamayo J, Pérez-Trallero E, Gómez-Garcés JL, Alós JI. Spanish Group for the Study of Infection in the Primary Health Care Setting. Resistance to macrolides, clindamycin and telithromycin in *Streptococcus pyogenes* isolated in Spain during 2004. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:780-2.
 16. 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.
 17. Sociedad Española de Quimioterapia; Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial; Sociedad Española de Infectología Pediátrica; Sociedad Española de Medicina General; Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista; Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Documento de consenso sobre tratamiento antimicrobiano en la faringoamigdalitis aguda. *Rev Esp Quimioter*. 2003;15:74-88.
 18. Pineiro Pérez R, Hijano Bandera F, Álvarez González F, Fernández Landaluce A, Silva Rico JC, Pérez Cánovas C. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:342e1-513e.
 19. Hidaka H, Kuriyama S, Yano H, Tsuji I, Kobayashi T. Precipitating factors in the pathogenesis of peritonsillar abscess and bacteriological significance of the *Streptococcus milleri* group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:527-32.
 20. Centor RM. When should patients seek care for sore throat. *Ann Intern Med*. 2013;159:636-7.
 21. Little P, Watson L, Morgan S, Williamson I. Antibiotic prescribing and admissions with major suppurative complications of respiratory tract infections: A data linkage study. *Br J Gen Pract*. 2002;52:187-90.
 22. Majeed A, Williams S, Jarman B, Aylin P. Prescribing of antibiotics and admissions for respiratory tract infections in England. *BMJ*. 2004;329:879.
 23. Sharland M, Kendall H, Yeates D, Randall A, Hughes G, Glasziou P, et al. Antibiotic prescribing in general practice and hospital admissions for peritonsillar abscess, mastoiditis, and rheumatic fever in children: Time trend analysis. *BMJ*. 2005;331:328-9.
 24. 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.
 25. Little P, Stuart B, Hobbs FD, Butler CC, Hay AD, Campbell J, et al. DESCARTE investigators. Predictors of suppurative complications for acute sore throat in primary care: Prospective clinical cohort study. *BMJ*. 2013;347:f6867.
 26. Caballero M, Sabater F, Traserra J, Alós L, Bernal-Sprekelsen M. Epiglottitis and necrotizing fasciitis: A life-threatening complication of infectious mononucleosis. *Acta Otolaryngol*. 2005;125:1130-3.
 27. 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.
 28. Respiratory Tract Infections — Antibiotic Prescribing: Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care. National Institute for Health and Clinical Excellence. n.º 69; Guidance London: 2008.
 29. Llor C, Cots JM, Bjerrum L, Cid M, Guerra G, Arranz X, et al. Prescripción de antibióticos en las infecciones del tracto respiratorio y factores predictores de su utilización. *Aten Primaria*. 2010;42:28-35.
 30. Brien JH, Bass JW. Streptococcal pharyngitis: Optimal site for throat culture. *J Pediatr*. 1985;106:781-3.
 31. Kaplan EL, Gastanaduy AS, Huwe BB. The role of the carrier in treatment failures after antibiotic for group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Lab Clin Med*. 1981;98:326-35.
 32. Llor C, Madurell J, Balague-Corbella M, Gómez M, Cots JM. Impact on antibiotic prescription of rapid antigen detection testing in acute pharyngitis in adults: A randomised clinical trial. *Br J Gen Pract*. 2011;61:e244-51.
 33. Dingle TC, Abbott AN, Fang FC. Reflexive culture in adolescents and adults with group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2014;59:643-50.
 34. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Warheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:1057-98.
 35. Little P, Stuart B, Hobbs FD, Butler CC, Hay AD, Delaney B, et al. DESCARTE investigators. Antibiotic prescription strategies for acute sore throat: A prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:213-9.
 36. Giráldez-García C, Rubio B, Gallegos-Braun JF, Imaz I, González-Enriquez J, Sarria-Santamaria A. Diagnosis and management of acute pharyngitis in a paediatric population: A cost-effectiveness analysis. *Eur J Pediatr*. 2011;170:1059-67.
 37. Cots JM, Arranz J, Gómez M, Mórato ML, Sánchez C, editores. Manual de enfermedades infecciosas en Atención Primaria. 3.ª ed Barcelona: semFYC Ediciones; 2010.
 38. Spinks A, Glasziou PP, del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD000023.
 39. 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.
 40. Andrews M, Condren M. Once-daily amoxicillin for pharyngitis. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2010;15:244-8.
 41. Frye R, Bailey J, Blevins AE. Clinical inquiries. Which treatments provide the most relief for pharyngitis pain? *J Fam Pract*. 2011;60:293-4.
 42. Watson N, Nimmo WS, Christian J, Charlesworth A, Speight J, Miller K. Relief of sore throat with the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg: A randomised, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Int J Clin Pract*. 2000;54:490-6.
 43. Russo M, Bloch M, de Looze F, Morris C, Shephard A. Flurbiprofen microgranules for relief of sore throat: A randomised, double-blind trial. *Br J Gen Pract*. 2013;63:e149-55.
 44. Chenot JF, Weber P, Friede T. Efficacy of Ambroxol lozenges for pharyngitis: A meta-analysis. *BMC Fam Pract*. 2014;15:45.
 45. Ripoll MA. Escenario e identificación de problemas. *Rev Esp Quimioter*. 2003;16:91-4.
 46. Mir N, Trilla A, Quintó L, Molinero M, Asenjo M. ¿Qué papel tiene la otorrinolaringología en la asistencia primaria? Un análisis de variación en áreas concretas. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2002;53:495-501.
 47. Asensio Nieto C. Criterios de derivación ante patología ORL. *GlaxoSmithKline España*; 2010. p. 8-16.
 48. Sánchez Gómez S. Otorrinolaringología en Atención Primaria. Guía Práctica para el manejo de los procesos otorrinolaringológicos. Sociedad Andaluza de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial; 2012. p. 147-58.
 49. Seguí Moya M, Pérez Fernández CA. Complicaciones de las infecciones orales y faríngeas Libro virtual de formación en ORL España; 2008; pp 1-18.
 50. Cervera Escario J, del Castillo Martín F, Gómez Camperá JA, Gras Albert JR, Pérez Piñero B, Villafraña Sanz MA. Indicaciones de Adenoidectomía y Amigdalectomía: Documento de Consenso entre la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cervicofacial y la Asociación Española de Pediatría. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2006;57:59-65.
 51. Guía d'actuació farmacèutica en el mal de gola. Barcelona: Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya; 2014.
 52. Foro de Atención Farmacéutica. Farmacia Comunitaria Foro de Atención Farmacéutica. Farmacia Comunitaria. Guía Práctica para los Servicios de Atención Farmacéutica en la Farmacia Comunitaria. Madrid; 2010.
 53. Bonafonte Jimeno MA, Ricote Belinchón M. Utilidad del Streptotest en la farmacia comunitaria para la discriminación rápida de faringitis bacteriana y vírica en pacientes adultos. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2013;5:59-63.



ORIGINAL

Utilidad de una técnica antigénica rápida en el diagnóstico de faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes*

G. Regueras De Lorenzo^a, P.M. Santos Rodríguez^b, L. Villa Bajo^c, A. Pérez Guirado^b, E. Arbesú Fernández^{d,*}, L. Barreiro Hurlé^c y M. Nicieza García^e

^a Departamento de Pediatría, Centro de Salud de Tineo, Asturias, España

^b Departamento de Pediatría, Centro de Salud de Cangas del Narcea, Asturias, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Carmen y Severo Ochoa, Cangas del Narcea, Asturias, España

^d Técnica de Salud Pública, Hospital Carmen y Severo Ochoa, Cangas del Narcea, Asturias, España

^e Farmacéutica de Atención Primaria, Hospital Carmen y Severo Ochoa, Cangas del Narcea, Asturias, España

Recibido el 8 de julio de 2011; aceptado el 10 de enero de 2012

Disponible en Internet el 2 de marzo de 2012

PALABRAS CLAVE

Amigdalitis;
Atención primaria
de salud;
Diagnóstico;
Faringitis;
Niño;
*Streptococcus
pyogenes*

Resumen

Introducción: El *Streptococcus pyogenes* es la causa bacteriana más importante de faringoamigdalitis aguda. Se analizó la validez de una prueba antigénica rápida para su diagnóstico, en consultas de atención primaria; asimismo se identificó el perfil clínico con mejor rendimiento diagnóstico, se cuantificó el uso innecesario de antibióticos cuando se utilizaba la prueba o solamente diagnóstico clínico y se determinó la sensibilidad microbiana a penicilina, eritromicina y clindamicina.

Pacientes y métodos: Estudio descriptivo transversal a niños/as entre 2-14 años con amigdalitis y/o faringitis aguda atendidos en 5 consultas, desde enero de 2008 hasta mayo de 2010. Tras el diagnóstico clínico se realizó frotis faringoamigdalares con 2 hisopos: con el primero se realizó una prueba antigénica rápida y con el segundo cultivo y sensibilidad antibiótica, siendo su análisis ciego al resultado de la prueba. Se ha previsto una muestra de 546 personas y muestreo consecutivo.

Resultados: Se incluyó a 192 pacientes. La prevalencia de *Streptococcus pyogenes* fue del 38,7% (IC del 95%: 31,4-45,7). La odinofagia y el exantema escarlatiniforme fueron más probables con cultivo positivo. En el 100% hubo sensibilidad a la penicilina, en el 97,3% a eritromicina y en el 86,3% a clindamicina. La especificidad de la prueba fue del 91,5% y el valor predictivo negativo del 91,5%. El 49,2% de quienes recibirían antibióticos por sospecha clínica serían tratados innecesariamente, disminuyendo al menos un 29,5% con la prueba.

Conclusiones: La prueba permitió un uso más adecuado de antibióticos. Parece recomendable su uso en pediatría de atención primaria, sin necesidad de confirmación con cultivo cuando resulte negativa, en los centros con difícil acceso al laboratorio.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: esther.arbesu@sespa.princast.es (E. Arbesú Fernández).

KEYWORDS

Child;
Diagnosis;
Pharyngitis;
Primary health care;
Streptococcus pyogenes;
Tonsillitis

Use of the rapid antigen technique in the diagnosis of *Streptococcus pyogenes* pharyngotonsillitis**Abstract**

Introduction: *Streptococcus pyogenes* is the most frequent bacterial cause of acute tonsillopharyngitis. The validity of the rapid antigen test was analysed for its diagnosis in a Paediatric Primary Care setting. The clinical profile with better diagnostic yield was also identified. The unnecessary use of antibiotics was quantified when the rapid antigen test or only the clinical diagnosis was used. The sensitivity of the assay to penicillin, erythromycin and clindamycin was also determined.

Patients and methods: Cross-sectional study was conducted on children between 2 to 14 years with acute tonsillitis and/or pharyngitis seen in five Primary Care Centres, from January 2008 to May 2010. After a clinical diagnosis, two swabs were taken for pharyngotonsillar smears: the first was used for a rapid antigen test, and the second one for a culture and a study of antibiotic sensitivity, with its analysis being blind to the rapid test result. A total sample of 546 consecutive was envisaged and with consecutive sampling.

Results: A total 192 patients were included. The prevalence of *Streptococcus pyogenes* was 38.7% (95% CI: 31.4-45.7). Odynophagia and scarlatiniform rash were most likely with positive cultures, the *Streptococcus pyogenes* was sensitive to penicillin in 100%, to erythromycin in 97.3% and to clindamycin in 86.3%. The specificity of the rapid antigen test was 91.5% and with a Negative Predictive Value of 91.5%. About half (49.2%) of those who would have receive antibiotics for clinical suspicion would have been treated unnecessarily, with this decreasing to at least in 29.5% when using the rapid antigen test.

Conclusions: The rapid antigen test can lead to a better use of antibiotics. Its use in Paediatric Primary Health Care could be useful when, as when the result is negative, there would be no need to confirm by a culture, in those Health Centres with difficult access to laboratory.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La faringoamigdalitis aguda (FA) es una inflamación de las mucosas y estructuras subyacentes de la garganta. La mayoría de las FA infantiles están causadas por virus y su evolución es benigna. El estreptococo beta hemolítico del grupo A (EGA) o *Streptococcus pyogenes* es la causa bacteriana más importante, aislándose en un 15-35% de los cultivos de exudado faríngeo y es muy raro como verdadero patógeno en menores de 3 años¹⁻⁶. Sin embargo, más del 50% de las FA diagnosticadas clínicamente se tratan con antibióticos. Esto se debe tanto a la dificultad para realizar estudios microbiológicos extrahospitalarios como al temor de una causa estreptocócica de la FA con sus posibles complicaciones³.

Las estrategias diagnósticas de las FA tratan de diferenciar si la infección se debe al EGA o no^{1,5}. Los datos clínicos pueden ayudarnos a sospechar o descartar un posible origen estreptocócico⁵⁻⁸. La utilización de pruebas microbiológicas (prueba antigénica rápida [PAR] y/o cultivo) aumenta la fiabilidad diagnóstica^{1,5,6,8,9}. Aunque ninguna prueba puede diferenciar exactamente a los pacientes con FA estreptocócica de los portadores asintomáticos, el empleo selectivo de estudios microbiológicos (en niños mayores de 3 años con clínica probable de origen estreptocócico) aumenta la fiabilidad de la prueba^{1,8}.

Conocer la sensibilidad de las PAR es fundamental para determinar su perfil coste-efectividad en el diagnóstico y tratamiento de la FA por EGA¹⁰. Los fabricantes de las PAR comunican sensibilidades del 80-90% y especificidades iguales o mayores del 95%, lo que no siempre ocurre en la práctica^{2,5,8,9}. La sensibilidad varía según la probabilidad

preprueba de FA por EGA de los pacientes testados. Algunos autores recomiendan realizar un cultivo si el resultado de la PAR es negativo^{2,5,7} y otros no^{3,10}. Para usar una PAR como única prueba diagnóstica, su sensibilidad en la práctica debería ser igual o superior a la del cultivo⁸⁻¹¹, aunque las medidas más útiles para la práctica clínica son los valores predictivos. El cultivo de exudado faríngeo y amigdal, prueba estándar para el diagnóstico de infección por EGA, tiene en condiciones ideales una sensibilidad del 90-95% y una especificidad que llega al 99%^{1,5}.

Es difícil comparar las sensibilidades de las PAR de estudios diferentes¹, porque suelen evaluar el rendimiento de una única PAR con un cultivo estándar y existe gran variabilidad de diseños de estudio y de técnicas de cultivo. La mayoría de los trabajos son de ámbito hospitalario donde la prevalencia de FA bacteriana puede ser mayor. Estudios realizados en atención primaria (AP) concluyen que las PAR mejoran la exactitud del diagnóstico etiológico de las FA¹⁻⁴.

Este estudio se planteó: analizar la validez de una PAR (el test Strep A) en consultas de pediatría de AP, identificar el perfil clínico que genera mejor rendimiento de la prueba, cuantificar el uso de antibióticos cuando se utiliza el test o se hace solamente diagnóstico clínico y determinar la sensibilidad del EGA a penicilina, eritromicina y clindamicina.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal desde enero 2008 hasta mayo de 2010 en 5 consultas de pediatría de 2 centros de salud que abarcan un medio rural ubicado en

el Área Sanitaria II del Servicio de Salud del Principado de Asturias.

La población de estudio la constituían los niños y las niñas de 2 a 14 años que consultaban por tener clínica de FA. Fueron criterios de exclusión: las segundas consultas por el mismo episodio, haber recibido tratamiento antibiótico en la semana previa a la consulta y la clínica compatible con faringitis no estreptocócica. Se calculó un tamaño de muestra de 546 personas para una prevalencia de la enfermedad del 20,3%, la previsión de un valor mínimo de la sensibilidad del 83% (precisión del 6%) y de la especificidad del 93% (precisión del 2%). El muestreo previsto era consecutivo.

En las semanas previas al comienzo del estudio, se llevó a cabo en las consultas un aprendizaje en la realización del test rápido de identificación de EGA, siguiendo las normas del fabricante. Se evaluó la concordancia interobservador, estimando para ello una muestra de 29 participantes, para una discordancia esperada del 5%, una precisión del 7,5% y una confianza del 95%.

El proyecto fue aprobado por la Fiscalía de Menores y por el Comité Ético de Investigación Clínica de Asturias. Los pediatras, después de explicar a los familiares las características del estudio y obtenido el consentimiento informado por escrito, realizaban la valoración clínica y recogían una muestra faringoamigdalara a cada paciente, mediante un escobillado de amígdalas y retrofaringe con 2 hisopos (Copan Innovation Italy). Con el primero, se realizó el test rápido de detección de antígeno de EGA mediante inmunocromatografía (*Test Pack + Plus*, Inverness Medical), que identifica el carbohidrato de su pared celular. El segundo hisopo se remitió al Servicio de Microbiología del Hospital Carmen y Severo Ochoa para un cultivo convencional en placas de agar CNA (Becton Dickinson) que se incubaron a 35-37°C en una atmósfera enriquecida de CO₂ al 5%. Se realizaron 2 lecturas, una transcurridas 24 horas de incubación y otra lectura final a las 48 horas, en la que se buscaron colonias beta hemolíticas compatibles con EGA (catalasa negativas). Una vez detectadas y aisladas estas colonias, se confirmó el grupo A utilizando una técnica de detección de antígeno mediante aglutinación frente a antiserosos específicos *Slidex Strepto Plus* (Biomerieux, Francia). También se hizo un estudio de sensibilidad en disco-placa empleando placas de agar sangre (Becton Dickinson) para testar los antibióticos penicilina, bacitracina, eritromicina y clindamicina (Oxoid, Reino Unido).

La PAR y las aglutinaciones se consideraron positivas siguiendo las instrucciones del fabricante. La sensibilidad a los antibióticos testados se determinó utilizando los criterios establecidos por el CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*).

Las variables recogidas fueron el sexo, fecha de nacimiento, el lugar de la consulta, la presencia o ausencia de los síntomas/signos de FA, los resultados del test y del cultivo, la sensibilidad del EGA a los antibióticos testados, la impresión diagnóstica clínica (FA bacteriana o de etiología dudosa) y la intención de tratar con antibióticos según la clínica y antes de conocer el resultado de la PAR.

El análisis del resultado del cultivo fue ciego al resultado del test. Para analizar la concordancia interobservador se utilizó el índice Kappa. Se determinaron a nivel global, por sexo y resultado del cultivo, las frecuencias absolutas y los

porcentajes de todas las variables excepto de la edad y del número de síntomas/signos que se determinó la media \pm desviación estándar (DE). La prevalencia de la FA por EGA equivale al porcentaje de pacientes con cultivo positivo. Una versión modificada de los criterios de Centor et al.¹² (fiebre y/o ausencia de tos y/o presencia de exudados faringoamigdalinos y/o de adenopatías cervicales), se utilizó para agrupar a los pacientes según el riesgo de presentar una FA por EGA, considerando riesgo elevado la presencia de 3-4 criterios.

La comparación de proporciones se realizó mediante la prueba exacta de Fisher y la de medias mediante la prueba de la t para muestras independientes. Se estableció un nivel de significación α bilateral de 0,05.

Del test Strep A, al compararlo con los resultados del cultivo, se determinaron la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), y las razones de verosimilitud de una prueba positiva (RV+) y negativa (RV-), con IC del 95%. El análisis del efecto del espectro clínico^{8-10,13-15} se realizó según la impresión diagnóstica inicial. El análisis estadístico se efectuó con el SPSS 12.0 y el índice Kappa y las medidas de efectividad del test Strep A con el EPIDAT 3.1.

Resultados

La concordancia interobservador se midió en 19 pacientes, obteniendo un índice Kappa de 0,68 (IC del 95%: 0,28-1). El test Strep A y el cultivo se realizaron a 192 pacientes. El 70,3% tenía entre 5 y 10 años, el 51,6% eran niños y no hubo diferencias por sexo en la media de edad (7,2 años) ni en la de signos/síntomas presentados (6,1). La hiperemia faríngea, la fiebre y la odinofagia fueron los tres signos/síntomas más habituales. El 58,9% de la muestra presentaba 3-4 variables Centor, sin diferencias entre sexos ($p=0,465$) (tabla 1). Por sospecha clínica, se diagnosticaría de FA bacteriana a la mitad de los pacientes y en el resto habría dudas sobre la etiología. Se prescribirían antibióticos al 57,8% de los pacientes (todas las sospechas de infección bacteriana y el 15,6% de los casos dudosos). El 57,3% de los pacientes pertenecía a uno de los centros de salud (tabla 2).

Cuando hubo sospecha clínica de FA bacteriana, fueron más frecuentes la ausencia de coriza (89,6 vs 60,4%) y la presencia de úvula roja (56,3 vs 22,9%), petequias palatinas (43,8 vs 17,7%), exantema escarlatiniforme (12,8 vs 1,0%) y la presentación de 3-4 variables Centor (66,7 vs 51,05%) ($p=0,040$), que cuando hubo dudas etiológicas.

La prevalencia de EGA fue del 38,7% (IC del 95%, 31,4-45,7) y el test Strep A resultó positivo en la misma proporción. Los resultados positivos en ambas pruebas fueron algo mayores en las niñas, sin diferencias significativas respecto a los niños (tabla 2). Entre los centros del estudio, hubo diferencias en la prevalencia de cultivo positivo (49,1% y 24,4%) ($p=0,0009$) y no en la presentación de 3-4 criterios Centor (61,0 vs 57,3%) ($p=0,357$).

La odinofagia y el exantema escarlatiniforme fueron más probables cuando el cultivo resultó positivo, mientras que la fiebre lo fue con el cultivo negativo. No hubo diferencias significativas en el número de criterios Centor según el resultado del cultivo (tabla 1). Hubo una sospecha clínica

Tabla 1 Edad (años) y presencia de signos/síntomas de las FA, por sexo y por el resultado del cultivo

	Total n (%)	Sexo		Cultivo	
		Niños n (%)	Niñas n (%)	Positivo n (%)	Negativo n (%)
<i>Pacientes</i>	192 (100)	99 (51,6)	93 (48,4)	74 (38,5)	118 (61,5)
<i>Edad media ± DE</i>	7,2 ± 2,8	7,2 ± 2,8	7,2 ± 2,7	-	-
<i>Media signos ± DE</i>	6,1 ± 1,7	6,0 ± 1,6	6,2 ± 1,7	6,4 ± 1,8	5,9 ± 1,6
<i>Hiperemia</i>	183 (95,3)	95 (96,0)	88 (94,6)	69 (93,2)	113 (95,8)
<i>Fiebre</i>	168 (87,5)	87 (87,9)	81 (87,1)	59 (79,7)*	108 (91,5)
<i>Odinofagia</i>	165 (85,9)	83 (83,8)	82 (88,2)	69 (93,2)**	95 (80,5)
<i>Adenopatía</i>	106 (55,2)	56 (56,6)	50 (53,8)	43 (58,1)	62 (52,5)
<i>Cefalea</i>	87 (45,3)	41 (41,4)	46 (49,5)	33 (44,6)	54 (45,8)
<i>Exudados</i>	81 (42,2)	43 (43,4)	38 (40,9)	28 (37,8)	53 (44,9)
<i>Úvula roja</i>	76 (39,6)	41 (41,4)	35 (37,6)	34 (45,9)	41 (34,7)
<i>Dolor abdominal</i>	62 (32,3)	27 (27,3)	35 (37,6)	25 (33,8)	37 (31,4)
<i>Petequias palatinas</i>	59 (30,7)	31 (31,3)	28 (30,1)	26 (35,1)	32 (27,1)
<i>Coriza</i>	48 (25,0)	23 (23,2)	25 (26,9)	21 (28,4)	27 (22,9)
<i>To</i>	46 (24,0)	23 (23,2)	23 (24,7)	17 (23,0)	29 (24,6)
<i>Ná</i>	39 (20,3)	19 (19,2)	20 (21,5)	20 (27,0)	19 (16,1)
<i>Vómitos</i>	38 (19,8)	19 (19,2)	19 (20,4)	18 (24,3)	20 (16,9)
<i>Exantema escarlata</i>	13 (6,8)	9 (9,2)	4 (4,3)	9 (12,2)***	4 (3,4)
<i>N.º variables Centor</i>					
0-2	79 (41,1)	38 (38,4)	41 (44,1)	34 (45,9)	45 (38,1)
3-4	113 (58,9)	61 (61,6)	52 (55,9)	40 (54,1)	73 (61,9)

FA: faringoamigdalitis aguda.

* p=0,013.

** p=0,031.

*** p=0,034.

inicial de FA bacteriana en el 67,6% de los cultivos positivos, mientras que hubo dudas etiológicas en el 61,0% de los negativos (tabla 2). El EGA resultó sensible a penicilina en el 100% de los casos, a eritromicina en el 97,3% y a clindamicina en el 86,3%.

Los mejores resultados globales de efectividad del test Strep A fueron la especificidad (91,5%) y el VPN (91,5%). Al

analizar el efecto de espectro en los resultados del test, se observó que la sensibilidad y el VPP fueron mayores en quienes se sospechaba una FA bacteriana (94,0% y 90,4%) y menores cuando existían dudas etiológicas (70,8% y 77,3%), al igual que la RV- y el VPN. Ante un resultado negativo del test, la probabilidad de estar ante una FA bacteriana resultó del 6,8% en los casos de sospecha clínica de una

Tabla 2 Características de las FA referidas al diagnóstico por sospecha clínica o por pruebas diagnósticas, intención de tratar con antibióticos por sospecha clínica y lugar de la consulta, por sexo y por el resultado del cultivo

	n (%)	Sexo		Cultivo	
		Niños (%)	Niñas (%)	Positivo (%)	Negativo (%)
<i>Pacientes</i>	192 (100)	99 (51,6)	93 (48,4)	74 (38,5)	118 (61,5)
<i>Impresión diagnóstica inicial</i>					
FA bacteriana	96 (50,0)	48 (48,5)	48 (51,6)	50 (67,6)*	46 (39,0)
Dudas vírica o bacteriana	96 (50,0)	51 (51,5)	45 (48,4)	24 (32,4)	72 (61,0)
<i>Tratar con antibióticos</i>	111 (57,8)	56 (56,6)	55 (59,1)	-	-
Test Strep A positivo	74 (38,7)	35 (35,4)	39 (42,4)	-	-
Cultivo positivo	74 (38,7)	36 (36,4)	38 (41,3)	-	-
<i>Lugar de la consulta</i>					
Centro Tineo	82 (42,7)	43 (43,4)	39 (41,9)	20 (27,0)**	62 (52,5)
Centro Cangas del Narcea	110 (57,3)	56 (56,6)	54 (58,1)	54 (73,0)	56 (47,5)

FA: faringoamigdalitis aguda.

* p=0,0002.

** p=0,0005.

Tabla 3 Prevalencia de FA por *Streptococcus pyogenes* y medidas de efectividad del test Strep A, globales y por impresión diagnóstica inicial

	Global (n = 192)		Impresión diagnóstica			
	%	(IC del 95%)	Sospecha de faringoamigdalitis bacteriana (n = 96)		Dudas sobre el origen vírico o bacteriano (n = 96)	
			%	(IC 95%)	%	(IC 95%)
Prevalencia	38,5	(31,4-45,7)	52,1	(41,6-62,6)	25,0	(15,8-34,2)
Sensibilidad	86,5	(78,0-95,0)	94,0	(86,4-100,0)	70,8	(50,6-91,1)
Especificidad	91,5	(86,1-97,0)	89,1	(79,1-99,2)	93,1	(86,5-99,6)
RV ^a	10,1	(5,6-18,6)	8,7	(3,8-19,8)	10,2	(4,2-24,7)
RV ^{-b}	0,2	(0,1-0,3)	0,1	(0,02-0,2)	0,3	(0,2-0,6)
VPP ^c	86,5	(78,0-95,0)	90,4	(81,4-99,4)	77,3	(57,5-97,1)
VPN ^d	91,5	(86,1-97,0)	93,2	(84,6-100,0)	90,5	(83,2-97,9)

^a Razón de verosimilitud de un test positivo, el valor es un número absoluto.

^b Razón de verosimilitud de un test positivo, el valor es un número absoluto.

^c Valor predictivo positivo.

^d Valor predictivo negativo.

etiología bacteriana y del 9,5% en los casos con dudas etiológicas (tabla 3).

La figura 1 valora el tratamiento inapropiado con antibióticos según el juicio clínico y el resultado del test Strep A: no recibirían antibióticos el 28,4 y el 13,5%, respectivamente (IC 95% de la diferencia, 0,6-29,1), de los pacientes con un cultivo positivo, mientras que recibirían antibióticos sin necesitarlos el 49,2 y el 8,5%, respectivamente (IC 95% de la diferencia, 29,5-51,9), de los pacientes con cultivo negativo. Serían tratados adecuadamente el 89,6% (IC 95%, 85,0-94,2) según el resultado del test y el 58,9% (IC 95%, 51,6-66,1) según el juicio clínico.

Discusión

Aunque el diseño del estudio estimó una muestra de 546 personas, la muestra final ha sido de 192, lo que supone una baja precisión de los parámetros estimados y poco poder estadístico para detectar diferencias significativas entre grupos de pacientes. Alguno de los pediatras recoge una menor tasa de consultación por FA durante el periodo del estudio.

También debe comentarse un posible sesgo de selección, ya que aunque el diseño del estudio estableció un muestreo consecutivo, no siempre fue posible realizarlo en los días de mayor presión asistencial en la consulta. Este sesgo puede llevar a una sobreestimación de las medidas de efectividad del test evaluado¹⁶. Además, la validez externa puede estar limitada por un posible sesgo en la representatividad de la edad, ya que el 70,3% de la muestra tenía entre 5 y 10 años quedando poco representadas el resto de edades.

La clínica predominante en las FA por EGA de estudios precedentes es variada^{12,17}. En este estudio prevalecieron la odinofagia y el exantema escarlatíniforme, observados también por Contessotto et al.³, que añadía la presencia de adenopatías. Hace más de una década que Centor et al.¹⁸ y McIsaac et al.¹⁹ validaron la presentación de 4 síntomas/signos para estratificar a los pacientes con FA en niveles de riesgo de una infección bacteriana. Desde entonces, varios estudios han asociado la presentación de

más de dos criterios con una mayor probabilidad de FA estreptocócica^{8,12,20}. Sin embargo, esta asociación no se observó en nuestro estudio, quizá por incluir una población seleccionada que excluía a los pacientes con clínica sugestiva de viriasis.

Bisno²¹ menciona que la prescripción antibiótica basada sólo en la clínica resulta excesiva por miedo tanto a complicaciones locales como a la aparición de fiebre reumática aguda (FRA). Así se observó en este estudio, pues la mitad de quienes recibirían antibióticos por sospecha clínica serían tratados innecesariamente. La situación mejoró mucho al emplear el test Strep A, ya que esta prescripción disminuiría entre un 29,5 y un 51,9%. Además, el 28,4% de quienes por sospecha clínica no recibirían tratamiento, necesitarían los antibióticos, disminuyendo entre un 0,6 y un 29,1% cuando se utilizó el test diagnóstico. Por lo tanto, igual que en otros estudios, parece evidente la mejora en la prescripción antibiótica cuando se utiliza el test respecto a sólo la sospecha clínica^{17,22}.

La capacidad diagnóstica global del test, al compararla con una revisión sistemática y metaanálisis de Ruiz-Aragón et al.², resultó en una sensibilidad similar (86,7 vs 85,0%), una menor especificidad (91,5 vs 96,0%) y respecto a los valores predictivos, coinciden en los mejores resultados para el VPN.

La prevalencia de la enfermedad observada en el estudio fue más elevada que en otro estudio²³ también realizado en AP, pero con una población de estudio no seleccionada (38,5 vs 25%). Resultó aún más elevada (52,1%) en el grupo con sospecha clínica de FA bacteriana, siendo en esta circunstancia cuando la sensibilidad y el VPP fueron mejores. Algunos autores^{24,25} indican un mejor rendimiento de los parámetros del test cuando la prevalencia es más elevada, y que un uso selectivo del test aumenta su tasa de positividad y el VPP, reduciéndose los test positivos de los portadores crónicos.

No hubo diferencias en el número de criterios Centor entre los centros del estudio, pero sí distintas prevalencias de la enfermedad, que podrían estar condicionadas por diferencias en la altitud y parámetros climáticos entre las dos zonas básicas de salud. Estas diferencias en la

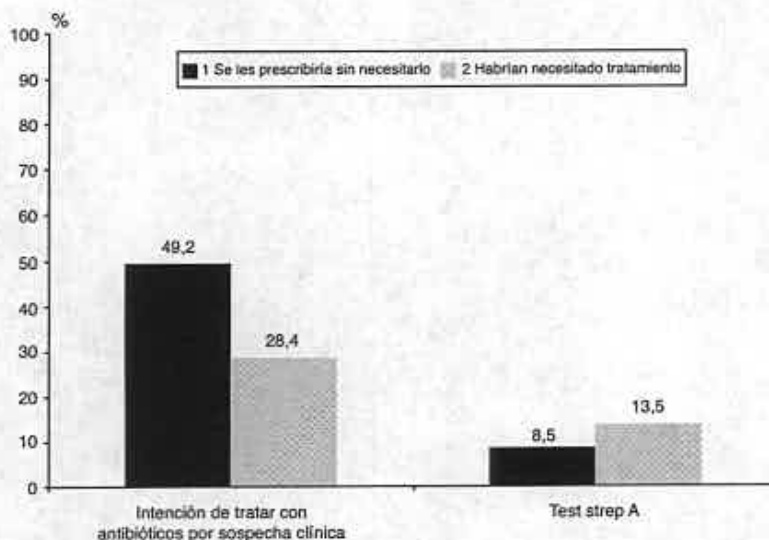


Figura 1 Prescripción inadecuada de antibióticos según la intención de tratar por sospecha clínica o por resultados del test Strep A.

prevalencia inciden sobre todo en el VPP de cada centro (89,3% y 77,9%) y suponen una limitación que se debe considerar en la aplicación de los valores predictivos globales en la práctica clínica.

Aunque algún autor²⁴ refiere que, debido a las resistencias bacterianas, el tratamiento innecesario con antibióticos ha llegado a tener igual importancia que no tratar con antibióticos cuando se necesitan, se continúa poniendo el énfasis en la prevención de la FRA y las complicaciones supurativas locales. Actualmente existe una gran controversia sobre la necesidad o no de realizar cultivo a todo resultado negativo del test^{2,3,8,12,22}. La Asociación Española de Pediatría en un reciente consenso²⁵ lo recomienda en: antecedentes de FRA o glomerulonefritis postestreptocócica, mayor incidencia en la comunidad de enfermedad estreptocócica invasiva, alta sospecha de origen bacteriano de la FA y baja sensibilidad de la PAR en el centro que la realiza.

En este estudio, se observó que un 13,5% de los tests con resultados negativos tuvieron un cultivo positivo. Este valor puede estar sobreestimado por defectos en la realización del frotis faríngeo^{3,26}, por la obtención de exudado faringoamigdalario insuficiente para un resultado positivo del test, aunque en este estudio se intentó minimizar con un aprendizaje previo de la técnica, obteniéndose una moderada/buena concordancia interobservador.

La mayoría de los resultados de las PAR a nivel ambulatorio son negativos, el 61,3% en este estudio. La necesidad de verificarlos mediante cultivo desincentivaría y aumentaría los costes del test^{3,20}, especialmente si los centros de salud no pueden enviar diariamente las muestras al laboratorio de referencia, como ocurre en el medio donde se desarrolló este estudio. En este sentido, algún autor²⁶ ha expresado que las recomendaciones sobre la necesidad de cultivo de todo test negativo pueden variar dependiendo del lugar de trabajo.

En nuestro medio, las complicaciones supurativas se presentan en el 1-2% de FA por EGA²⁵ y la incidencia de FRA ha declinado considerablemente en Occidente, incluso desde antes del uso de la penicilina²⁷, quedando reducida en España a casos esporádicos, con una incidencia anual inferior a 1 caso por cada 100.000 habitantes^{3,25}. Por ello, la autoría de este estudio coincide con Tanz et al.⁸ en que se debería poner el énfasis en limitar la utilización de los antibióticos más que en maximizar la identificación de FA estreptocócica.

En conclusión:

- En este estudio se ha verificado la mejora en la adecuación del tratamiento con antibióticos, cuando se utiliza el test respecto a diagnosticar sólo con la sospecha clínica. Con los parámetros observados, al menos el 85,0% de los pacientes serían tratados adecuadamente, aumentando la utilidad del test en los casos en que hay una sospecha clínica previa de FA bacteriana.
- Desde el punto de vista económico, el incremento en los costes directos por la aplicación del test (0,90€ a 4,5€, por determinación dependiendo del fabricante), podrían compensarse por la reducción en el uso de antibióticos, menor incidencia de efectos secundarios y aparición de resistencias^{3,4,22,28,29}. Otro beneficio indirecto es el grado de satisfacción que aporta a los padres disponer de un resultado en pocos minutos, proporcionando al pediatra un criterio objetivo y rápido para restringir la antibioterapia a los casos de etiología estreptocócica³.
- Por todo lo expuesto, y porque además es una técnica sencilla de aplicar, a pesar de las limitaciones del estudio, parece recomendable el uso del test Strep A en las consultas de pediatría de AP del medio rural. En aquellos centros de salud/consultorios con difícil acceso al laboratorio de microbiología, no parece necesario realizar cultivo cuando el resultado del test sea negativo, especialmente en los

casos con sospecha clínica de FA bacteriana por presentar el VPN más elevado (93,2%).

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III y Fondos FEDER. N.º de expediente: P107/90596.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Martín Caicoya Gómez-Morán, por su asesoría en el diseño del proyecto. Al José Francisco Ordás Álvarez, por su participación en el diseño del proyecto y por los cultivos que realizó que, muy a su pesar y de todo el grupo, no pudo completar. A Ángela Gutiérrez Puebla y María Fernández Francés por su trabajo en la captación, realización del frotis faringoamigdalario y la recogida de información.

Bibliografía

- Gerber MA. Diagnosis and treatment of pharyngitis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:729-47.
- Ruiz-Aragón J, Rodríguez R, Molina JMM. Evaluación de los métodos rápidos para la detección de *Streptococcus pyogenes*. Revisión sistemática y metaanálisis. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:391-402.
- Contessotto C, Cámara M, Avilés MJ, Ojeda JM, Cascales B, 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.
- Sheeler RD, Little P. Rapid streptococcal testing for sore throat and antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12 Suppl 9:3-7.
- Wald ER. Approach to diagnosis of acute infectious pharyngitis in children and adolescents. En: Rose BD, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2010.
- Álviz F, Sánchez JM. Faringoamigdalitis aguda. En: Asociación Española de Pediatría. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría: Infectología*. Madrid: AEP Asociación Española de Pediatría; 2009. p. 28-38.
- American Academy of Pediatrics. Estreptococos del grupo A, infecciones. En: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, editores. *Red book: enfermedades infecciosas en pediatría*. 27.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 358-69.
- 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.
- Giesecke KE, Roe MH, Mackenzie T, Todd JK. Evaluating the American Academy of Pediatrics diagnostic standard for *Streptococcus pyogenes* pharyngitis: backup culture versus repeat rapid antigen testing. *Pediatrics*. 2003;111:666-70.
- Edmonson MB, Kathryn RF. Relationship between the clinical likelihood of group A Streptococcal pharyngitis and the sensitivity of a rapid antigen detection test in a pediatric care. *Pediatrics*. 2005;115:280-5.
- Park SY, Gerber MA, Tanz RR, Hickner JM, Galliher JM, Chuang I, et al. Clinicians' management of children and adolescents with acute pharyngitis. *Pediatrics*. 2006;117:1871-8.
- Hall MC, Kieke B, Gonzales R, Belongia EA. Spectrum bias of a rapid antigen detection test for group A β -hemolytic streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Pediatrics*. 2004;114:182-6.
- Willis BH. Spectrum bias-why clinicians need to be cautious when applying diagnosis test studies. *Fam Pract*. 2008;25:390-6.
- Mulherin SA, Miller WC. Spectrum bias or spectrum effect. Subgroup variation in diagnostic test evaluation. *Ann Intern Med*. 2002;137:598-602.
- Goerhing C, Perrier A, Morabia A. Spectrum bias: a quantitative and graphical analysis of the variability of medical diagnostic test performance. *Stat Med*. 2004;23:125-35.
- Leeftang MMG, Deeks JJ, Gatsonis C, Bossuyt PMM. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Ann Intern Med*. 2008;149:889-97.
- Dos Santos AGP, Berezin EN. Comparative analysis of clinical and laboratory methods for diagnosing streptococcal sore throat. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:23-8.
- 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.
- McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ*. 2000;163:811-5.
- Dagnelie CF, Bartelink ML, Van der Graaf Y, Goessens W, De Melker RA. Towards a better diagnosis of throat infections (with group A β -haemolytic streptococcus) in general practice. *Br J Gen Pract*. 1998;48:959-62.
- Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med*. 2001;344:205-11.
- Fernández O, Hidalgo MC, Callejas JE, Hernández MD. Implantación de un test de detección rápida de estreptococo beta hemolítico del grupo A en la consulta de atención primaria. *Revista Pediatría de Atención Primaria*. 2007;9:565-75.
- Unceta-Barrenechea L, Cuerno Y, González A, Santos JC, Fleitas C, Piedra L. Diagnóstico de la faringitis estreptocócica en la consulta de atención primaria: una antigua solución reconsiderada. *Acta Pediatr Esp*. 2005;63:314-20.
- Chapin KC, Blake P, Wilson CD. Performance characteristics and utilization of rapid antigen test, DNA probe, and culture for detection of group A streptococci in an acute care clinic. *J Clin Microbiol*. 2002;40:4207-10.
- Piñeiro R, Hijazo F, Álvarez F, Fernández A, Silva JC, Pérez C, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:342.e1-13.
- Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:571-80.
- Quinn RW. Comprehensive review of morbidity and mortality trends for rheumatic fever, streptococcal disease, and scarlet fever: the decline of rheumatic fever. *Rev Infect Dis*. 1989;11:928-53.
- Bjerrum L, Munck A, Gahrn-Hansen B, Plejdrup-Hansen M, Jarboel D, Llor C, et al. Health alliance for prudent prescribing, yield and use of antimicrobial drugs in the treatment of respiratory tract infections (HAPPY AUDIT). *BMC Fam Pract*. 2010;11:29.
- Llor C, Hernández S, Gómez FF, Santamaría JM, Calviño O, Fernández Y. Validación de una técnica antigénica rápida en el diagnóstico de la faringitis por estreptococo beta hemolítico del grupo A. *Aten Primaria*. 2008;40:489-94.



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda[☆]

R. Piñero Pérez^{a,*}, F. Hijano Bandera^b, F. Álvez González^a, A. Fernández Landaluce^c, J.C. Silva Rico^d, C. Pérez Cánovas^c, C. Calvo Rey^a y M.J. Cilleruelo Ortega^a

^a Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), España

^b Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), España

^c Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP), España

^d Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), España

Recibido el 20 de julio de 2011; aceptado el 25 de julio de 2011

Disponible en Internet el 14 de septiembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Adecuación;
Antibióticos;
Diagnóstico;
Documento de
consenso;
Estreptococo;
Faringoamigdalitis;
Niños;
*Streptococcus
pyogenes*;
Tratamiento;
Uso racional

Resumen La faringoamigdalitis aguda (FAA) es una de las enfermedades más comunes en la infancia. La etiología más frecuente es vírica. Entre las causas bacterianas, el principal agente responsable es *Streptococcus pyogenes* o estreptococo beta hemolítico del grupo A (EbhGA). Las escalas de valoración clínica son una buena ayuda para seleccionar a qué niños se deben practicar las técnicas de detección rápida de antígeno estreptocócico (TDR) y/o el cultivo de muestras faringoamigdalares. Sin su empleo, se tiende al sobrediagnóstico de FAA estreptocócica, con la consiguiente prescripción innecesaria de antibióticos, muchas veces de amplio espectro. Los objetivos del tratamiento son: acelerar la resolución de los síntomas, reducir el tiempo de contagio y prevenir las complicaciones supurativas locales y no supurativas. Idealmente, solo deben tratarse los casos confirmados. En caso de no disponibilidad de la TDR, o en algunos casos, ante un resultado negativo, se recomienda obtener cultivo e iniciar tratamiento a la espera de los resultados, solo si la sospecha clínica es alta. Los antibióticos de elección para el tratamiento de la FAA estreptocócica son penicilina y amoxicilina. Amoxicilina-clavulánico no está indicado de forma empírica en la infección aguda. Los macrólidos tampoco son un tratamiento de primera elección; su uso debe reservarse para pacientes con alergia inmediata a penicilina o como tratamiento erradicador, en los casos indicados. Es urgente y prioritario en nuestro país adecuar la prescripción de antibióticos a la evidencia científica disponible.
© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆] Realizado por la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría y la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: roipineiro@telefonica.net (R. Piñero Pérez).

Tabla 1 Causas infecciosas de faringoamigdalitis aguda

Microorganismos	Síndrome o enfermedad Hallazgos clínicos y epidemiológicos	Incidencia (en %)
Virus		
Rinovirus	Resfriado común. Predominan en otoño y primavera	20
Coronavirus	Resfriado común. Predominan en invierno	≥ 5
Adenovirus	Fiebre faringoconjuntival. Predomina en verano	5
Virus herpes simple tipo 1 y 2	Gingivostomatitis (primoinfección): vesículas y úlceras superficiales en el paladar. Puede cursar con exudados faríngeos	4
Virus influenza	Gripe: fiebre, mialgias, cefalea, tos	2
Virus parainfluenza	Resfriado, crup	2
Virus <i>Coxsackie A</i>	Herpangina, enfermedad mano-pie-boca	< 1
Virus de Epstein-Barr	Mononucleosis infecciosa. Los anticuerpos heterófilos generalmente no suelen ser positivos hasta la segunda semana de enfermedad, ni consistentemente positivos en menores de 4 años	< 1
Citomegalovirus	Síndrome mononucleósico. A diferencia del causado por VEB: faringitis menos evidente y mayor elevación de transaminasas	< 1
Virus de la inmunodeficiencia humana	Infección aguda primaria: fiebre, mialgias, artralgias, malestar general, exantema maculopapular no pruriginoso, que se sigue de linfadenopatía y ulceraciones mucosas sin exudado	< 1
Bacterias		
Estreptococo beta hemolítico del grupo A	Faringitis, escarlatina	15-30
Estreptococo beta hemolítico grupos C y G	Faringitis. Serogrupos no reumatógenos	5
Anaerobios	Angina de Vincent (gingivostomatitis necrotizante): encías muy inflamadas y dolorosas, con úlceras en las papilas interdentes, que sangran con facilidad. Se acompaña de fiebre, malestar general, halitosis y linfadenopatías	< 1
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Síndrome de Lemierre (tromboflebitis séptica de la vena yugular interna): dolor, disfagia, tumefacción y rigidez de cuello	< 1
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Faringitis, exantema escarlatiniforme (en superficie de extensión de los brazos). Más frecuente en adolescentes. Puede cursar con exudados faríngeos	< 1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Faringitis	< 1
<i>Treponema pallidum</i>	Sífilis secundaria	< 1
<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia faríngea. Consumo de carne poco cocinada de animales silvestres o agua contaminada	< 1
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteria. Puede cursar con exudados faríngeos	< 1
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Faringitis, enterocolitis. Puede cursar con exudados faríngeos	< 1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bronquitis, neumonía	< 1
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Bronquitis, neumonía	< 1
<i>Chlamydia psittaci</i>	Psitacosis	< 1

infecciosa, más frecuente en la adolescencia, cursa con fiebre, faringoamigdalitis y adenopatías dolorosas de predominio laterocervical. Cuando no se asocian signos sugerentes como hepatomegalia o esplenomegalia, es frecuente confundir esta entidad con la FAA estreptocócica y es también habitual el uso innecesario de antibióticos. La toma de antibióticos puede desencadenar un exantema maculopapular característico hasta en un 90% de los casos. Para realizar el diagnóstico diferencial es útil la realización de una

analítica sanguínea; la hipertransaminemia y la presencia de linfocitos activados son sugerentes de mononucleosis. Se debe confirmar la infección mediante la detección de anticuerpos heterófilos o test de Paul-Bunnell (monotest), más fiable en mayores de 4 años. En niños pequeños con monotest negativo es necesario realizar la serología específica del virus⁹⁻¹¹.

Otra forma de presentación de la infección por EbhGA es la escarlatina. Si bien esta enfermedad se asocia, por

KEYWORDS

Antibiotics;
Appropriateness;
Children;
Consensus document;
Diagnosis;
Rational use;
Streptococcus pyogenes;
Tonsillopharyngitis;
Treatment

Consensus document on the diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis

Abstract Acute tonsillopharyngitis is one of the most common childhood diseases. Viruses are the most frequent origin. Group A *Streptococcus* (*Streptococcus pyogenes*) is the main bacterial cause. A culture or a rapid antigen-detection test of a throat-swab specimen should only be done on the basis of clinical scores, in order to avoid over-diagnosis of bacterial origin and unnecessary antibiotic prescription. The objectives of treatment are: the reduction of symptoms, reduce the contagious period, and prevent local suppurative and systemic complications. Ideally, only confirmed cases should receive antibiotics. If there is no possibility to perform a rapid antigen-detection test, or in some cases if the result is negative, it is recommended to perform a culture and, if there is high suspicious index, to prescribe antibiotics. Penicillin is the treatment of choice, although amoxicillin is also accepted as the first option. Amoxicillin/clavulanate is not indicated in any case as empirical treatment. Macrolides are not a first choice antibiotic, and should be reserved for those patients with immediate penicillin allergy reaction or for the treatment of streptococcal carriers. It is of primordial importance to adapt the prescribing of antibiotics to the scientific evidence.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Definición y etiología

La faringoamigdalitis aguda (FAA) se define como un proceso agudo febril, de origen generalmente infeccioso, que cursa con inflamación de las mucosas de la faringe y/o las amígdalas faríngeas, en las que se puede objetivar la presencia de eritema, edema, exudados, úlceras o vesículas¹⁻⁴.

La etiología más frecuente es vírica¹⁻⁶. Entre las bacterias, la principal es *Streptococcus pyogenes* o estreptococo beta hemolítico del grupo A (EbhGA), responsable del 30-40% de las FAA que se observan en niños de 3-13 años, del 5-10% en niños entre los 2 y 3 años y solo el 3-7% en menores de 2 años¹⁻⁶. Aunque ocurran, las FAA por EbhGA son muy raras en niños menores de 2 años, e insólitas en los menores de 18 meses. La mayoría son probablemente portadores de EbhGA que padecen una infección vírica del tracto respiratorio superior y no requieren tratamiento antibiótico^{1-3,7}. Se transmite por vía respiratoria a través de las gotas de saliva expelidas al toser, estornudar o hablar desde personas infectadas. También se han descrito brotes transmitidos por contaminación de los alimentos o el agua; por el contrario, los fómites no desempeñan un papel importante como fuente de contagio¹⁻³.

La edad del niño, la estación del año y el área geográfica en la que vive influyen en el tipo de agente implicado. En la tabla 1 se muestran los microorganismos que pueden producir una FAA. En un 30% de los casos no se identifica ningún patógeno^{1-3,7}.

Clínica

En la mayoría de los casos, es difícil diferenciar, basándose en la clínica, entre etiología vírica y estreptocócica de FAA; no obstante, son orientadoras algunas características^{2,7}, que se reflejan en la tabla 2.

Son sugestivos de origen estreptocócico el dolor de garganta de comienzo brusco, la fiebre, el malestar general y la cefalea; también lo son el dolor abdominal, las náuseas y los vómitos, especialmente en los niños más pequeños. La

existencia de petequias en el paladar no es exclusiva de la FAA por EbhGA, pues también se han descrito en la rubéola y en las infecciones por herpes simple y virus de Epstein-Barr. Más específica es la presencia en el paladar blando y/o paladar duro de pequeñas pápulas eritematosas con centro pálido denominadas «donuts» y que solo se han señalado en la FAA por EbhGA^{1-3,7}. Por lo general, la infección es autolimitada aun sin tratamiento antibiótico; la fiebre remite en 3-5 días y el dolor de garganta en una semana, pero persiste el riesgo potencial de que se presenten complicaciones².

En menores de 3 años, la FAA por EbhGA se manifiesta de un modo distinto de como lo hace en niños mayores. En lugar de un episodio agudo de faringitis, suelen presentar un comienzo más indolente, con inflamación faringoamigdal, congestión y secreción nasal mucopurulenta persistente, fiebre (no elevada), adenopatía cervical anterior dolorosa y, a veces, lesiones de tipo impétigo en narinas. A este complejo de síntomas, que suele ser prolongado en el tiempo, se le conoce con el nombre de estreptococosis, fiebre estreptocócica o nasofaringitis estreptocócica, clínicamente difícil de distinguir de las infecciones virales, tan frecuentes en este grupo de edad².

A cualquier edad, la presencia de conjuntivitis, rinorrea, afonía, tos y/o diarrea es un hallazgo sugestivo de un origen vírico de la infección^{1-3,7,8}. También se pueden evidenciar, además de eritema e inflamación faringoamigdal, aftas, vesículas o ulceraciones, o exudado de cuantía variable según el tipo de virus responsable. En las FAA por adenovirus, más frecuentes en menores de 3 años, el cuadro clínico típico se presenta con fiebre muy elevada, mayor de 39°C, asociada a exudado amigdal en un 50% de los casos y adenopatía cervical anterior, rinorrea, tos y/o conjuntivitis en un 15-25%. Debido a las características clínicas de este tipo de infección viral, capaz de mimetizar una FAA estreptocócica, es muy frecuente que el manejo terapéutico no sea adecuado. El test de detección rápida de adenovirus en exudado nasofaríngeo, en caso de estar disponible, puede ayudar a diferenciar este tipo de FAA y a evitar el uso innecesario de antibióticos⁸. La mononucleosis

Tabla 2 Hallazgos clínicos y epidemiológicos según etiología

Sugestivos de infección por EbhGA	
Dolor de garganta de comienzo brusco	
Odinofagia	
Fiebre	
Exantema escarlatíniforme	
Cefalea	
Náuseas, vómitos, dolor abdominal	
Eritema o exudados faringoamigdalares	
Petequias en el paladar blando	
Pequeñas pápulas eritematosas y anulares, con centro pálido (lesiones «donuts»), en paladar blando y/o duro	
Úvula roja y edematosa	
Adenopatías cervicales anteriores, aumentadas de tamaño (> 1 cm) y dolorosas	
Edad: 5-15 años	
Presentación en invierno o comienzos de la primavera (en climas templados)	
Historia de exposición a enfermo con FAA en las 2 semanas previas	
Sugestivos de infección vírica	
Conjuntivitis	
Rinorrea	
Afonía	
Tos	
Diarrea	
Exantemas o enantemas característicos	
Hepatoesplenomegalia	
Adenopatías generalizadas	
EbhGA: estreptococo beta hemolítico del grupo A; FAA: faringoamigdalitis aguda.	

lo común, con infecciones de la faringe, puede ser secundaria a infecciones estreptocócicas de la piel u otras localizaciones¹². Es debida a cepas productoras de toxinas eritrogénicas, conocidas como superantígenos estreptocócicos, a las que el paciente no es inmune. Actualmente, es menos frecuente y virulenta que antaño, con una incidencia cíclica que depende de la circulación de las cepas toxigénicas y del estado inmunitario de la población. Cursa con exantema micropapuloso, más acentuado en los pliegues (signo de Pastia), lengua aframbuesada y descamación durante el periodo de convalecencia². Aunque no es muy frecuente, la escarlatina puede ser recurrente¹³.

Complicaciones

Las complicaciones supurativas se presentan en el 1-2% de los episodios de FAA por EbhGA no tratados con antibiótico, o bien tras un tratamiento antibiótico inadecuado o no cumplimentado. Ocurren por afectación de las estructuras contiguas o de aquéllas en las que drenan; así, pueden presentarse: celulitis y absceso periamigdalino, absceso retrofaringeo, otitis media aguda, sinusitis, mastoiditis y adenitis cervical supurativa^{1,2}.

La existencia de un dolor de garganta intenso, de dominio unilateral y que se acompaña de incapacidad para deglutir, debe orientar el diagnóstico hacia una posible

complicación supurativa local, especialmente si los síntomas han progresado a lo largo de varios días. En el absceso periamigdalino es típico el desplazamiento de la úvula y de la amígdala afectada hacia la línea media y el trismo de intensidad variable. La infección en estos casos suele ser polimicrobiana, con la implicación de microorganismos anaerobios como *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp. y *Peptostreptococcus* spp.. No es fácil distinguir entre celulitis (o flemón) y absceso ya establecido. La instauración precoz de un tratamiento antibiótico intravenoso durante la fase inicial de la celulitis puede evitar la necesidad de drenaje quirúrgico, que es, en cualquier caso, el tratamiento de elección en el absceso ya formado¹⁻⁴.

Otras complicaciones supurativas mucho menos frecuentes son: meningitis, absceso cerebral, trombosis de los senos venosos intracraneales, neumonía estreptocócica y focos metastáticos por diseminación hematogena (artritis supurada, osteomielitis, absceso hepático, endocarditis)¹⁻⁴.

Entre las complicaciones no supurativas cabe citar la fiebre reumática aguda (FRA), la glomerulonefritis postestreptocócica (GMNPE), la artritis reactiva postestreptocócica, el eritema nodoso, la púrpura anafilactoide y el síndrome PANDAS (acrónimo del inglés *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus* [síndrome neuropsiquiátrico autoinmunitario asociado a infección por estreptococo en la edad pediátrica])¹⁻⁴. La FRA es muy poco frecuente en los países desarrollados, donde la incidencia anual es inferior a 1 caso por cada 100.000 habitantes. En menores de 3 años es prácticamente inexistente antes de que haya madurado completamente su sistema inmunitario, pero se mantiene como la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en niños de países en desarrollo a cualquier edad⁷.

Orientación diagnóstica

La decisión primordial y también práctica ante una FAA es averiguar si está causada por el EbhGA. La anamnesis detallada, los datos epidemiológicos, los hallazgos de la exploración física y los resultados de las pruebas complementarias, cuando están indicadas, ayudan a diferenciar el origen de la infección. Sin el empleo de los estudios microbiológicos, dada la inespecificidad de los síntomas, se tiende al sobrediagnóstico de la FAA estreptocócica, con la consiguiente prescripción innecesaria de antibióticos^{1,2}. Los estudios de sensibilidad y especificidad sugieren que el diagnóstico solo mediante la clínica es erróneo en un 25-50% de los casos, por lo que debería basarse en pruebas objetivas que detecten el microorganismo¹⁴⁻¹⁷. Estas pruebas se recomiendan en pacientes bien seleccionados, que reúnan criterios de infección estreptocócica probable y que no hayan recibido tratamiento antibiótico previo, evitándolas cuando se sospeche un origen vírico^{2,7,18-20}. (Grado de Recomendación A, Nivel de Evidencia I, tal y como se refleja según el sistema de calificación de la Infectious Diseases Society of America y de la US Public Health Service en la tabla 3).

Con el fin de facilitar el diagnóstico, se han propuesto varios sistemas o escalas de puntuación según las manifestaciones clínicas y datos epidemiológicos. Una de las más empleadas es la de McIsaac, basada en los criterios de

Tabla 3 Sistema de calificación de la Infectious Diseases Society of America y de la US Public Health Service para establecer recomendaciones en guías clínicas

Fuerza de la recomendación:	
A	Buena evidencia para sostener una recomendación a favor o en contra del uso
B	Evidencia moderada para sostener una recomendación a favor o en contra del uso
C	Poca evidencia para sostener una recomendación
Calidad de la evidencia	
I	Evidencia de uno o más ensayos controlados debidamente aleatorizados
II	Evidencia de uno o más ensayos clínicos bien diseñados, sin aleatorización, de estudios analíticos con cohorte o controlados por caso (preferentemente de más de un centro), de series múltiples reiteradas o de resultados considerables de experimentos no controlados
III	Evidencia de opiniones de autoridades respetadas basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

Tabla 4 Criterios de McIsaac y actitud según resultado

Criterios	Puntos
1. Fiebre (> 38 °C)	1
2. Hipertrfia o exudado amigdalal	1
3. Adenopatía laterocervical anterior dolorosa	1
4. Ausencia de tos	1
5. Edad	
• 3-14 años	1
• > 15 años	0

0-1 puntos: no estudio microbiológico (riesgo de infección por EbhGA: 2-6%).
 2-3 puntos: estudio microbiológico y tratar sólo si es positivo (riesgo: 10-28%).
 4-5 puntos: estudio microbiológico e iniciar tratamiento anti-biótico, si se realiza cultivo, a la espera del resultado (riesgo: 38-63%).
 EbhGA: estreptococo beta hemolítico del grupo A.

Centor, pero ponderando la edad^{21,22} (tabla 4). La probabilidad de un resultado positivo en las pruebas de diagnóstico microbiológico es $\leq 3\%$ en los pacientes que no cumplen ninguno de los criterios clínicos, y de un 38-63% en los que reúnen 4 o 5 puntos^{2,21,22} (AI). La presencia de síntomas virales, aunque la puntuación en la escala sea mayor de dos puntos, anula la indicación de realizar pruebas microbiológicas. Este tipo de valoración clínica puede ser muy útil también en situaciones donde no es posible realizar el examen microbiológico, con la intención de reducir el uso innecesario de antibióticos^{2,21,22}.

Existen dos tipos de pruebas complementarias para la detección del EbhGA: técnicas de detección rápida de antígeno estreptocócico (TDR) y cultivo de muestra faringoamigdalal. Ninguna de ellas diferencia de forma definitiva los pacientes con FAA estreptocócica verdadera de aquellos que padecen una infección viral y son portadores de EbhGA. Sin embargo, en pacientes que están bien seleccionados

por los criterios clínicos y epidemiológicos sugerentes de infección estreptocócica, estas pruebas son el mejor argumento para la indicación o no de un tratamiento antibiótico¹⁻³.

Para la obtención de la muestra faringoamigdalal, se deben frotar con el hisopo la pared posterior de la faringe y ambas amígdalas, incidiendo en las zonas más hiperémicas o con exudado. Debe realizarse utilizando un depresor, sin tocar la lengua, la úvula o cualquier otra parte de la boca, ni diluir con saliva, para evitar la contaminación de la muestra con flora saprofitas del tracto respiratorio¹⁻³. Algunos expertos han propuesto utilizar dos hisopos simultáneamente para mejorar la calidad y cantidad del inóculo²³, si bien no existe suficiente evidencia científica como para recomendar esta actuación de rutina.

Las TDR se basan en la extracción ácida o enzimática del antígeno carbohidrato específico de la pared celular del EbhGA y en la posterior detección de este mediante anticuerpos específicos. La principal ventaja de las TDR es su rapidez, disponiendo del resultado en 10-20 min, lo que facilita la toma de decisiones. No son útiles para la identificación de estreptococos beta hemolíticos grupos C y G. En pacientes bien seleccionados, con cierta experiencia en su realización, y tras una buena obtención de las muestras, las TDR tienen una elevada especificidad, próxima al 95%, y una sensibilidad que puede variar entre el 70-95%. Aunque está muy discutido, algunos estudios han demostrado que la TDR basada en inmunoanálisis óptico presenta mayor sensibilidad que las basadas en inmunocromatografía^{6,24-26} (CIII).

Basándose en la alta especificidad, si el test es positivo, se acepta que el paciente presenta una FAA por EbhGA, no siendo precisa la confirmación mediante cultivo de muestra faringoamigdalal. En cambio, ante un resultado negativo algunos expertos sugieren realizar siempre cultivo, mientras que otros, dado el menor protagonismo y la significativa disminución de la FRA, solo lo recomiendan cuando se dan ciertos factores de riesgo^{1,2,6,7,25,27-31} (CIII).

La sensibilidad de la TDR puede verse modificada por diversas variables, como por ejemplo: la habilidad, la pericia y la experiencia en la obtención de la muestra faringoamigdalal, la variabilidad en la interpretación de los resultados, la calidad y la sensibilidad intrínseca del reactivo utilizado, el método de referencia usado para contrastar los resultados e incluso la prevalencia de la infección estreptocócica³². Lo ideal sería que cada centro validara en su entorno la TDR que utiliza y, en función de su sensibilidad, plantear las ventajas y los inconvenientes de la realización sistemática de cultivos en todos los niños con una TDR negativa (CIII).

El cultivo es la prueba de referencia para el diagnóstico definitivo^{1,2}. En condiciones ideales, la sensibilidad que aporta es del 90-95% y la especificidad llega a ser del 99%. Su mayor inconveniente es que los resultados se obtienen, en el mejor de los casos, en un plazo de 24-48 h. Otro inconveniente es que la cuantificación del número de colonias de EbhGA no es útil para diferenciar entre infección aguda y portador, pues un escaso número de colonias se puede relacionar también con una infección verdadera^{2,33}. Las principales ventajas del cultivo son: el aislamiento, la identificación y la determinación de la sensibilidad antimicrobiana del EbhGA y/o de otras bacterias causantes de la FAA, vigilar la evolución de las resistencias antimicrobianas y

Tabla 5 Indicaciones para solicitar pruebas microbiológicas en la FAA (TDR y/o cultivo)

TDR:

- Puntuación ≥ 2 en las escala de McIsaac, en ausencia de sintomatología viral

Cultivo:

- Puntuación ≥ 2 en las escala de McIsaac, en ausencia de sintomatología viral y cuando no exista la posibilidad de realizar TDR
- TDR negativo y presencia de alguno de los siguientes:
 - Antecedentes de FRA (complicación excepcional en países desarrollados) o GMNPE, tanto en niños con FAA como en contactos domiciliarios
 - Mayor incidencia en la comunidad de enfermedad estreptocócica invasiva o contacto confirmado con la misma
 - Alta sospecha de origen bacteriano de la FAA a pesar de TDR negativo (valorar cultivos específicos)
 - Baja sensibilidad demostrada de la TDR en el centro que realiza la prueba
- Para valorar el estado de portador

Nota: Cada centro debe validar la prueba de diagnóstico rápido que utiliza, ya que la sensibilidad puede modificarse en función de diversas variables.

FAA: faringoamigdalitis aguda; FRA: fiebre reumática aguda; GMNPE: glomerulonefritis postestreptocócica; TDR: técnicas de detección rápida de antígeno estreptocócico.

conocer las características de los clones circulantes en cada periodo y sus serotipos, lo que permitiría diferenciar, en caso de ser necesario, entre recidivas y reinfecciones^{1-3,32}.

En casos de FAA no debidas a EbhGA, cuando se sospechen otras bacterias que puedan suscitar interés clínico, como por ejemplo *Arcanobacterium haemolyticum*, *Mycoplasma pneumoniae* o *Fusobacterium necrophorum*, debe especificarse al microbiólogo la sospecha etiológica, para utilizar además medios de cultivo específicos^{1,7,34}.

Las indicaciones para solicitar pruebas microbiológicas en la FAA (TDR y/o cultivo) que se recomiendan en el presente documento de consenso se muestran en la tabla 5 (CIII).

Tratamiento

El tratamiento antibiótico de la FAA estreptocócica está justificado e indicado, al haberse demostrado con su empleo una resolución más rápida de los síntomas, reducción del tiempo de contagio y transmisión del EbhGA en la familia y la escuela, y prevención de las complicaciones supurativas locales y no supurativas, aunque no existe evidencia definitiva en la protección frente a la GMNPE y el síndrome PANDAS^{1,2,7,19,20,35-48} (AI).

Idealmente sólo se deben tratar los casos confirmados^{1-2,7,42}.

En caso de TDR negativa (en función de la sensibilidad de cada centro y/o la presencia de factores de riesgo) o no disponibilidad de la prueba, se recomienda obtener cultivo, y solo si la sospecha clínica es alta (4-5 puntos de los criterios de McIsaac), se puede iniciar tratamiento antibiótico a la espera de los resultados^{1-3,19,20,49,50}. Otros autores, en

Tabla 6 Criterios para iniciar tratamiento antibiótico en la FAA

- Casos confirmados mediante TDR o cultivo
- Casos de alta sospecha de origen bacteriano de la FAA (4-5 puntos de los criterios de McIsaac); en caso de TDR negativa o no disponibilidad de la prueba y a la espera de los resultados del cultivo
- Presencia de un cuadro de FAA en el contexto familiar cuando se ha confirmado el origen estreptocócico en alguno de los convivientes, con independencia de los resultados de las pruebas microbiológicas
- Aunque es excepcional en nuestro medio, si existen antecedentes de FRA en el niño o en algún familiar conviviente

FAA: faringoamigdalitis aguda; TDR: técnicas de detección rápida de antígeno estreptocócico.

cambio, sugieren no iniciar el tratamiento hasta conocer los resultados, dado que no existe evidencia de que su empleo precoz disminuya la infección recurrente o prevenga las complicaciones no supurativas⁵¹. En este documento de consenso se considera que el tratamiento no debe demorarse en caso de estar indicado; la prevención de las complicaciones no supurativas ya no es el principal objetivo del tratamiento en países desarrollados, sino la resolución de los síntomas y la reducción del tiempo de contagio y transmisión del EbhGA (CIII).

Además de la sospecha clínica elevada, otras indicaciones aceptadas para su instauración precoz son: la presencia de un cuadro de FAA en el contexto familiar, cuando se ha confirmado el origen estreptocócico en alguno de los convivientes, y/o aunque es excepcional en nuestro medio, si existen antecedentes de FRA en el niño o en algún familiar conviviente^{7,42,52} (CIII).

Los criterios para iniciar tratamiento antibiótico en la FAA que se recomiendan en el presente documento de consenso se muestran en la tabla 6 (CIII).

Aunque la penicilina es considerada desde hace años como el antibiótico de elección, varios estudios muestran su infratilización en niños diagnosticados de FAA estreptocócica. En 2002, se realizó una encuesta en varios centros de atención primaria sobre el tratamiento de elección de la FAA⁵³. Las respuestas no fueron excluyentes. La amoxicilina fue el fármaco seleccionado en primer lugar (54,6%), seguido de amoxicilina-clavulánico (42,7%), macrólidos (12,6%) y cefalosporinas de segunda generación (5,6%). Un año después, un estudio analizó el tratamiento de 1716 casos de FAA en los servicios de urgencias de 11 hospitales españoles⁵¹. El antibiótico más utilizado fue la amoxicilina (33,7%), seguido de amoxicilina-clavulánico (22%), cefuroxima (5,5%), penicilina (5%) y azitromicina (4%). Los autores consideraron un 54,8% de las prescripciones como inapropiadas. Estos hallazgos podrían estar relacionados con las escasas presentaciones farmacéuticas de penicilina V existentes, junto a una mayor familiaridad con la posología de la amoxicilina, o bien con el hecho de que muchos pediatras no conocen que en nuestro país está disponible fenoximetilpenicilina benzatina oral en suspensión, fácil de administrar y con mejor sabor que fenoximetilpenicilina potásica.

España ocupa el segundo puesto en cuanto a consumo de antibióticos en la Unión Europea. La prescripción de penicilinas de espectro reducido es 20-60 veces menor que en Alemania o Suecia. Este es uno de los motivos principales por los que las guías terapéuticas en nuestro país deben dar prioridad a mensajes clave como el empleo preferente de penicilina o amoxicilina frente a otros antibióticos⁵⁴⁻⁵⁶.

Las guías actuales de tratamiento siguen recomendando como antibiótico de elección la penicilina, dado que no se ha documentado ningún aislamiento de EbhGA resistente a la misma^{2,42,49,57-60} (AI). Si se han descrito cepas tolerantes *in vitro* en las que el efecto del antibiótico ha sido exclusivamente bacteriostático; no obstante, *in vivo*, no se han demostrado diferencias significativas en los índices de fracaso terapéutico entre cepas tolerantes y susceptibles⁶¹⁻⁶³. Penicilina V (fenoximetilpenicilina) potásica o benzatina, por vía oral, tiene un espectro de acción más reducido y, administrada durante 10 días, cumple los objetivos de tratamiento señalados. Fenoximetilpenicilina benzatina tiene mejor perfil farmacocinético, mejor sabor que su congénere y se dispensa en suspensión⁴⁹.

La administración de penicilina G benzatina, por vía intramuscular profunda en dosis única, es dolorosa y hoy día no se recomienda, excepto en caso de vómitos, riesgo de mal cumplimiento del tratamiento prescrito por vía oral, antecedentes de FRA o niños procedentes de países de bajos recursos, con o sin prevalencia de FRA^{1,2,20,42,49,64}.

La amoxicilina, en pautas de una o dos dosis diarias durante 10 días, ha demostrado tasas más altas de curación clínica y erradicación del EbhGA que la penicilina V, probablemente en relación con una mayor absorción gastrointestinal y mejor tolerancia de la suspensión. Por ello, actualmente se considera este antibiótico de primera elección, junto con la fenoximetilpenicilina^{2,49,60,65-67} (AI).

Se ha constatado en nuestro país la prescripción frecuente de amoxicilina-clavulánico para tratar la FAA estreptocócica^{51,53,56,68}. Esta combinación no es nunca de primera elección pues se trata de un antibiótico de amplio espectro y porque EbhGA no produce betalactamasas^{1,2,7,49,60,65-67,69} (AI).

Las cefalosporinas por vía oral de primera (cefadroxilo), segunda (cefalor, cefuroxima axetilo y cefprozil) y tercera generación (cefixima, cefibuteno y cefpodoxima) han demostrado, en algunos estudios realizados, tasas de curación clínica y bacteriológica similares e incluso superiores a la penicilina. Por este motivo, hay autores que las recomiendan como antibióticos de primera elección^{70,71}. Sin embargo, teniendo en cuenta estudios con mejor calidad de diseño, las diferencias en la erradicación bacteriológica con la penicilina no son superiores al 10%, estimación no convincente para justificar que las cefalosporinas se indiquen como primera elección^{49,59,60,72,73}. Además de su mayor precio, ha de tenerse en cuenta que el empleo de antibióticos de amplio espectro puede favorecer el desarrollo de resistencias a otros microorganismos. Las cefalosporinas por vía oral solo están indicadas en niños con reacción retardada a penicilina, no anafiláctica, y como posible opción en casos de recaídas frecuentes de FAA por EbhGA^{1,2,74} (BII). Se recomienda cefadroxilo, al presentar un espectro de actividad más reducido, excelente tolerancia y buena biodisponibilidad, con una semivida relativamente larga que permite su dosificación cada 12 h^{1,2,7,49} (BII).

En relación con los macrólidos, no presentan ninguna ventaja frente a los betalactámicos en cuanto a la sensibilidad antibiótica. En España, se ha documentado desde 1992 un aumento significativo del número de cepas de EbhGA resistentes a los macrólidos de 14 átomos de carbono (eritromicina, roxitromicina y claritromicina) y de 15 átomos (azitromicina)^{49-51,75-78}. Estas resistencias están en relación con el aumento de su prescripción, siendo una situación reversible tras la disminución de su uso. También debe tenerse en cuenta la posibilidad de resistencias si el paciente recibió cualquiera de estos macrólidos en los 3 meses anteriores⁷⁹.

Los macrólidos están indicados en casos de antecedentes de reacción alérgica inmediata o de anafilaxia tras la administración de betalactámicos. Existe evidencia, según un metaanálisis, de que azitromicina a dosis de 20 mg/kg/día durante 3 días, en FAA por EbhGA no resistentes, consigue una mejor erradicación bacteriológica y una mayor eficacia que tratamientos de 10 días con penicilina, claritromicina, amoxicilina/clavulánico o cefaclor⁸⁰. También pueden utilizarse la claritromicina y los macrólidos de 16 átomos de carbono en el anillo lactónico, como la josamicina y la midecamicina^{49,80-83} (BII). En caso de infección por EbhGA resistente a macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono (confirmada o sospechada), el tratamiento depende del resultado del cultivo y antibiograma. Si la elección del antibiótico es empírica, son buenas opciones terapéuticas la clindamicina, la josamicina y la midecamicina^{1,84-86} (BII). Debe tenerse en cuenta el aumento demostrado durante los últimos 5 años de cepas de EbhGA resistentes a eritromicina con fenotipo MLS_B. Esto implica resistencia a todos los macrólidos de 14, 15 y 16 átomos y a la clindamicina. En estos casos, el tratamiento debe guiarse siempre por cultivo y antibiograma⁷⁸ (BII).

En cuanto a la duración del tratamiento, las pautas inferiores a 10 días presentan un menor porcentaje de erradicación del EbhGA, y no existe suficiente evidencia científica para recomendarlas, salvo en el caso de la azitromicina, antibiótico que debido a sus características farmacocinéticas, persiste en el tejido amigdalár durante más tiempo^{42,44,87,88} (AI).

Las dosis y las pautas de los antibióticos recomendados para el tratamiento de la FAA estreptocócica en el presente documento de consenso se muestran en la tabla 7.

Evolución

La mayoría de los niños presenta mejoría clínica en las primeras 48 h tras la instauración de un tratamiento antibiótico adecuado y bien cumplimentado. La posibilidad de contagio está eliminada en las primeras 24 h de tratamiento con cualquiera de los antibióticos citados. Si la evolución ha sido favorable, y en ausencia de otros factores de riesgo, no está indicado realizar un cultivo ni una TDR como «prueba de curación»^{1,2}.

Se debe distinguir entre fracaso clínico y fracaso bacteriológico del tratamiento. El primero sucede raramente en niños que, tras la prescripción de un tratamiento adecuado, siguen presentando signos y síntomas de FAA, con persistencia del EbhGA en la faringe. Las causas más frecuentes de fracaso clínico del tratamiento cuando existe confirmación

Tabla 7 Tratamiento antibiótico de la FAA estreptocócica

- Primera elección. Cualquiera de las siguientes dos opciones:
 - Penicilina V (fenoximetilpenicilina potásica o benzatina) durante 10 días
 - Menores de 12 años y de 27 kg: 250 mg cada 12 h
 - Mayores de 12 años o de 27 kg: 500 mg cada 12 h
 - Amoxicilina durante 10 días
 - 40-50 mg/kg/día cada 12 o 24 h
 - Máximo 500 mg cada 12 h o 1 g cada 24 h
- En caso de mal cumplimiento vía oral o vómitos
 - Penicilina G benzatina, dosis única IM profunda
 - Menores de 12 años y de 27 kg: 600.000 U
 - Mayores de 12 años o de 27 kg: 1.200.000 U
- Alergia a penicilina (reacción retardada)
 - Cefadroxilo durante 10 días
 - 30 mg/kg/día cada 12 h. Máximo 1 g cada 24 h
- Alergia a penicilina (reacción inmediata o acelerada)
 - Azitromicina durante 3 días
 - 20 mg/kg/día cada 24 h. Máximo 500 mg/dosis
 - Si resistencia a macrólidos, de 14 y 15 átomos (eritromicina, claritromicina y azitromicina)
 - Clindamicina: 20-30 mg/kg/día cada 8-12 horas, 10 días (máximo 900 mg/día)
 - Josamicina: 30-50 mg/kg/día, cada 12 h, 10 días (máximo 1 g/día)
 - Diacetato de midecamicina: 40 mg/kg/día, cada 12 h, 10 días (máximo 1,5 g/día)

FAA: faringoamigdalitis aguda.

microbiológica son: mal cumplimiento terapéutico, presencia de una FAA vírica en portadores crónicos de EbhGA, desarrollo de una complicación supurativa local o posibilidad de resistencia del EbhGA a macrólidos si el niño fue tratado con alguno de ellos. Cuando el paciente tiene una recaída por EbhGA, menos de 15 días después de terminar el tratamiento, lo más frecuente es que se deba al mismo serotipo que causó la infección inicial^{1,89}. En estos casos, cabe volver a tratar con un nuevo ciclo del mismo antibiótico, administrar una dosis única de penicilina benzatina con el objeto de descartar el incumplimiento terapéutico, o bien emplear otro antibiótico con mayor estabilidad frente a las betalactamasas, producidas por bacterias distintas del EbhGA que pueden estar presentes en la orofaringe y dificultar la acción

Tabla 8 Indicaciones de tratamiento del fracaso terapéutico bacteriológico y del estado de portador de EbhGA

- a) Antecedente de fiebre reumática en el niño o convivientes
- b) Brotes intrafamiliares recurrentes de FAA por EbhGA
- c) Enfermedad invasiva por EbhGA en el niño o convivientes
- d) Portadores que viven en instituciones cerradas o con enfermos crónicos
- e) Cuando se contempla realizar una amigdalectomía como último recurso de tratamiento

EbhGA: estreptococo beta hemolítico del grupo A; FAA: Faringoamigdalitis aguda.

Tabla 9 Tratamiento antibiótico fracaso terapéutico bacteriológico y del estado de portador de EbhGA

- Opciones terapéuticas:
 - Clindamicina durante 10 días.
 - 20-30 mg/kg/día cada 8-12 h. Máximo 900 mg/día
 - Azitromicina durante 3 días
 - 20 mg/kg/día cada 24 h. Máximo 500 mg/dosis
 - Amoxicilina-clavulánico durante 10 días
 - 40 mg/kg/día cada 8 h. Máximo 1 g cada 24 h
 - Penicilina G benzatina, inyección única intramuscular profunda. Misma dosis que la indicada en la tabla 4
 - Más rifampicina 20 mg/kg/día cada 12 h. Máximo 600 mg/día, los últimos 4 días
 - Penicilina V (fenoximetilpenicilina) durante 10 días. Misma dosis que la indicada en la tabla 4
 - Más rifampicina 20 mg/kg/día cada 12 h. Máximo 600 mg/día, los últimos 4 días
 - Cefadroxilo durante 10 días. 30 mg/kg/día cada 12 h. Máximo 1 g cada 24 h
 - Más rifampicina 20 mg/kg/día cada 12 h. Máximo 600 mg/día, los últimos 4 días

EbhGA: estreptococo beta hemolítico del grupo A.

de la penicilina^{1,2,33} (BII). Cultivos positivos a EbhGA después de 2 semanas concluido el tratamiento representan adquisiciones de serotipos distintos, o bien el mismo transmitido por contactos próximos^{1,89}.

El fracaso bacteriológico del tratamiento se refiere a la persistencia de EbhGA en la faringe de niños asintomáticos, tras un tratamiento adecuado y bien cumplimentado. Esto no significa que exista un fracaso real del tratamiento. Para valorar mejor esta colonización, es preferible realizar un cultivo, pues tras el tratamiento pueden persistir en la faringe fragmentos antigénicos de EbhGA que pueden dar un resultado falso positivo con las TDR. Ningún esquema terapéutico, en particular para la FAA, erradica la bacteria en el 100% de los casos. Se trata de un estado de benignidad, sin riesgo tanto para el niño como para sus contactos, y sin posibilidad de complicaciones ni de contagio⁹⁰. Una explicación para este suceso podría atribuirse a la mayor capacidad de algunas cepas de EbhGA para penetrar en las células epiteliales respiratorias y mantener un reservorio intracelular durante el tratamiento^{12,91}. La prevalencia del estado de portador puede durar meses y varía según áreas geográficas, afectando desde un 10-40% de los niños escolares sanos durante el invierno y primavera^{1,2,5,92} hasta una menor

Tabla 10 Criterios diagnósticos del síndrome PFAPA

1. Episodios recurrentes de fiebre de inicio antes de los 5 años
2. Síntomas constitucionales en ausencia de infección de vías respiratorias altas con al menos uno de los tres siguientes: estomatitis aftosa, linfadenitis cervical y/o faringitis
3. Exclusión de neutropenia cíclica
4. Completamente asintomático entre episodios
5. Crecimiento y desarrollo normales

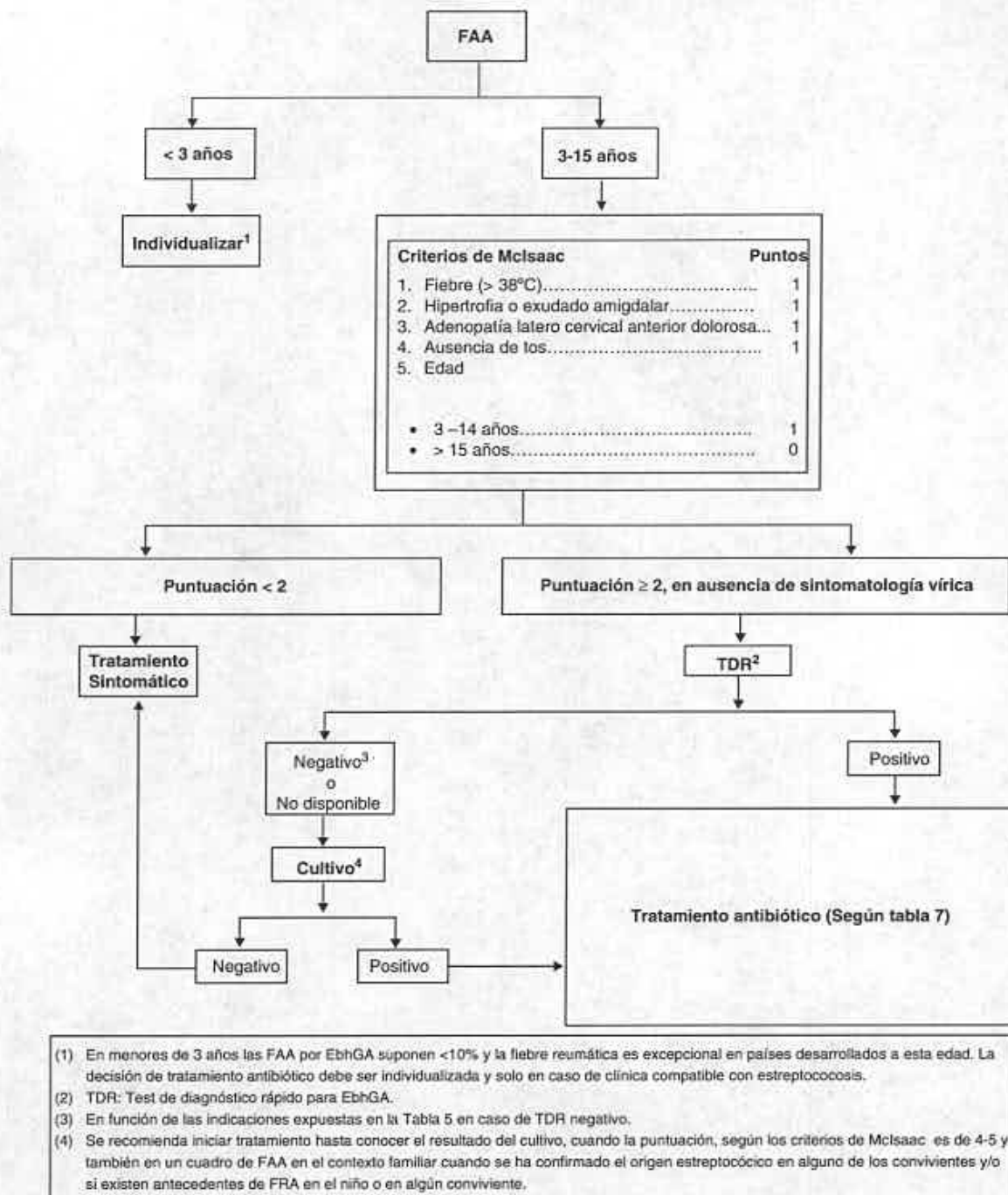


Figura 1 Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la FAA.

prevalencia del 12% en niños de cualquier edad⁴⁷. Por todo ello, en la actualidad, no se recomienda tratar los fracasos bacteriológicos ni el estado de portador de EbhGA, salvo en casos muy concretos^{1,2,33,93} (tabla 8) (BII).

Para los casos de portadores o fracasos bacteriológicos que precisen tratamiento, se han empleado algunos antibióticos^{1,69} que se muestran en la tabla 9, sin que exista

suficiente evidencia científica para recomendar un tratamiento de elección concreto. La penicilina, tanto por vía oral como intramuscular, es ineficaz. Se han propuesto clindamicina, amoxicilina-clavulánico y cefadroxilo, al haber demostrado tasas altas de erradicación, aunque se sabe que los dos últimos no alcanzan concentraciones intracelulares⁹⁴ (BII). La azitromicina en dosis altas se ha mostrado como

la opción más efectiva en algún estudio, por su excelente concentración intracelular, siempre que no haya sido administrada previamente^{80,95} (BII).

En cuanto a la amigdalectomía, se recomienda cuando existen más de 7 episodios de FAA por EbhGA documentadas y bien tratadas en un año, más de 5 en cada uno de los 2 años anteriores o más de 3 en cada uno de los 3 años anteriores. Estos criterios se han definido de forma arbitraria. En cada episodio debe presentarse al menos uno de los siguientes 4 criterios: fiebre (> 38,3°C), adenopatía cervical, exudados amigdalares, o evidencia de infección por EbhGA. En los estudios aleatorizados realizados en niños sobre los resultados de la cirugía, en comparación con el tratamiento médico, el número de episodios de FAA tras la amigdalectomía fue menor que en el grupo control; sin embargo, cuando se toman en cuenta el número de días de enfermedad, incluyendo los asociados con cirugía, el beneficio de la amigdalectomía fue menos evidente⁹⁶⁻⁹⁹ (BII).

En las FAA de repetición con cultivos persistentemente negativos debe plantearse el diagnóstico del síndrome PFAPA (acrónimo del inglés *periodic fever, adenopathy, pharyngitis and aftae* [fiebre periódica, adenopatías, faringitis y aftas]), cuyos criterios diagnósticos¹⁰⁰⁻¹⁰² se muestran en la tabla 10.

En la actualidad, no existe ninguna vacuna para prevenir la FAA por EbhGA. Su desarrollo se encuentra en fase de investigación y existe incertidumbre sobre las implicaciones que podrían tener los anticuerpos inducidos por la vacuna en el posterior desarrollo de complicaciones no supurativas, tal y como ocurriría tras la infección natural no tratada con antibióticos^{103,104}.

Conclusiones

El objetivo principal del presente documento de consenso es difundir al máximo los siguientes mensajes clave para los pediatras, residentes de pediatría y médicos que atienden a la población pediátrica:

1. La etiología más frecuente de la FAA es vírica. Entre las causas bacterianas, el principal agente responsable es el EbhGA.
2. Para ayudar al diagnóstico etiológico son de utilidad las escalas de valoración clínica, que permiten seleccionar a quiénes se deben practicar los estudios microbiológicos.
3. Sin el empleo de las pruebas microbiológicas, dada la inespecificidad de los síntomas, se tiende al sobrediagnóstico de FAA estreptocócica, con la consiguiente prescripción innecesaria de antibióticos.
4. Los objetivos del tratamiento son: acelerar la resolución de los síntomas, reducir el tiempo de contagio y prevenir las complicaciones supurativas locales y no supurativas, fundamentalmente la fiebre reumática en países de bajos recursos.
5. Idealmente sólo deben tratarse los casos confirmados. En caso de una TDR negativa o no disponibilidad de la prueba, se recomienda obtener cultivo sobre todo en niños con ciertos factores de riesgo y, sólo si la sospecha clínica es alta, iniciar tratamiento a la espera de los resultados (CIII).
6. Los antibióticos de elección para el tratamiento de la FAA estreptocócica son la penicilina y la amoxicilina (AI).
7. La efectividad de la penicilina está demostrada y no se ha descrito, hasta el momento, ningún caso de EbhGA resistente. Su espectro de acción es reducido y su uso adecuado evita el desarrollo de resistencias.
8. Amoxicilina-clavulánico no está indicado de forma empírica en ningún caso en el tratamiento de la FAA estreptocócica. El EbhGA no es productor de betalactamasas. (AI).
9. Las cefalosporinas por vía oral (sobre todo las de segunda y tercera generación) no debe ser utilizadas como antibióticos de primera elección (CIII).
10. Los macrólidos (sobre todo los de más reciente introducción, como azitromicina y claritromicina) no son un tratamiento de primera elección (AI). El abuso de los macrólidos durante los últimos años ha favorecido un aumento de las resistencias del EbhGA frente a este grupo de antibióticos, que además deben reservarse para pacientes con alergia inmediata a penicilina o como tratamiento erradicador, en los casos indicados.
11. Es urgente y prioritario en nuestro país adecuar la prescripción de antibióticos a la evidencia científica disponible.
12. En la figura 1 se propone un algoritmo diagnóstico-terapéutico de la FAA en niños.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen de forma muy especial la revisión científica y desinteresada del manuscrito por parte de la Dra. Beatriz Orden Martínez, especialista en microbiología, miembro de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ).

Bibliografía

1. Álvarez González F, Sánchez Lastres JM. Faringoamigdalitis aguda. Protocolos de Infectología de la Asociación Española de Pediatría. [consultado 1/7/11]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-infectologia>.
2. Wessels MR. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med*. 2011;364:648-55.
3. Álvarez González F. Faringitis estreptocócica en niños menores de 2 años. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:525-39.
4. Matas L, Méndez M, Rodrigo C, Ausina V. Diagnóstico de las faringitis estreptocócicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:14-8.
5. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010;126:e557-64.
6. Flores Mateo G, Conejero J, Grenzner Martinel E, Baba Z, Dicono S, Echasabal M, et al. Early diagnosis of streptococcal pharyngitis in paediatric practice: Validity of a rapid antigen detection test. *Aten Primaria*. 2010;42:356-61.

7. 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.
8. Domínguez O, Rojo P, De las Heras S, Folgueira D, Ruiz Contreras J. Clinical presentation characteristics of pharyngeal adenovirus infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:733-4.
9. Carbonero Celis MJ, Torronteras Santiago R, Cintado Bueno C. Mononucleosis infecciosa: estudio en niños hospitalizados. *An Esp Pediatr*. 1999;51:664-6.
10. Hervás Angulo A, Arizcuren Domeño MA, Tiberio López G, Oteiza Olaso J. Características clínico-analíticas y complicaciones de pacientes con mononucleosis infecciosa derivados desde atención primaria a atención especializada. *Aten Primaria*. 2003;32:311.
11. Santiago Sánchez Mateos JL, Aboín González S, García Millán C, Jaén Olaso P. Mononucleosis infecciosa. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:520.
12. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:470-511.
13. Sanz JC, Bascones MA, Martín F, Saez-Nieto JA. Escarlatina recurrente por reinfección reciente causada por cepas no relacionadas de *Streptococcus pyogenes*. *Enf Infec Microbiol Clin*. 2005;23:388-9.
14. Park SY, Gerber MA, Tanz RR, Hickner JM, Galliher JM, Chuang I, et al. Clinicians' management of children and adolescents with acute pharyngitis. *Pediatrics*. 2006;117:1871-8.
15. Rossignoli A, Clavenna A, Bonati M. Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000-2005. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:1099-106.
16. 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.
17. Madurell J, Balaqué 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.
18. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med*. 2001;344:205-11.
19. Cooper RJ, Hoffman JR, Barlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hickner JM, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med*. 2001;134:509-17.
20. Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, Hoffman JR. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med*. 2001;134:506-8.
21. 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.
22. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufrecht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children adults. *JAMA*. 2004;291:1587-95 [Erratum, *JAMA* 2005;294:2700].
23. Kurtz B, Kurtz M, Roe M, Todd J. Importance of inoculum size and sampling effect in rapid antigen detection for diagnosis of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *J Clin Microbiol*. 2000;38:279-81.
24. Contessotto Spadetto C, Cámara Simón M, Avilés Inglés MJ, Ojeda Escuriet JM, Cascales Barceló I, Rodríguez Sánchez F. Rational use of antibiotics in pediatrics: impact of a rapid test for detection of beta-haemolytic group A streptococci in acute pharyngotonsillitis. *An Esp Pediatr*. 2000;52:212-9.
25. Ruiz-Aragón J, Rodríguez López R, Molina Linde JM. Evaluación de los métodos rápidos para la detección de *Streptococcus pyogenes*. Revisión sistemática y metanálisis. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:391-402.
26. Giraldez-García C, Rubio B, Gallegos-Braun JF, Imaz I, González-Enriquez J, Sarria-Santamera A. Diagnosis and management of acute pharyngitis in a paediatric population: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Pediatr*. 2011;170:1059-67.
27. Mayes T, Pichichero ME. Are follow-up throat cultures necessary when rapid antigen detection tests are negative for group A streptococci? *Clin Pediatr (Phila)*. 2001;40:191-5.
28. Cohen R, Levy C, Ovetckine P, Boucherat M, Weil-Olivier C, Gaudelus J, et al. Evaluation of streptococcal clinical scores, rapid antigen detection tests and cultures for childhood pharyngitis. *Eur J Pediatr*. 2004;163:281-2.
29. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:571-80.
30. Jaggi P, Shulman ST, Group A. Streptococcal infections. *Pediatr Rev*. 2006;27:99-105.
31. Sarikaya S, Aktas C, Ay D, Cetin A, Celikmen F. Sensitivity. Specificity of rapid antigen detection testing for diagnosing pharyngitis in the emergency department. *Ear Nose Throat J*. 2010;89:180-2.
32. Herranz B, Rodríguez-Salinas E, Orden B. Utilidad de las técnicas de diagnóstico rápido para la detección de *Streptococcus pyogenes*. *An Pediatr Cont*. 2007;5:92-5.
33. Fernández-Cuesta Valcarce MA. Faringitis aguda. En: Hernández Merino A, Bravo Acuña J, Merino Moina M, Ramos Amador JT, Rojo Conejo P, Ruiz Contreras J, Saavedra Lonano J, editores. *Guía ABE. Infecciones en pediatría*. Madrid: Exlibris Ediciones SL, Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria; 2010. p. 153-8.
34. Piñero Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, López Varela E, López López A, Gimeno Díaz de Atauri A, De Lucas Collantes C. Faringoamigdalitis aguda por *Mycoplasma pneumoniae*: ¿Etiología infrecuente o infradiagnosticada? *Acta Pediatr Esp*. 2011;69:266-7.
35. Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, Rammelkamp Jr CH, Custer EA. Prevention of rheumatic fever; treatment of the preceding streptococcal infection. *J Am Med Assoc*. 1950;143:151-3.
36. Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris AJ, Chamovitz R, Rammelkamp Jr CH, Stolzer BL, et al. The role of the streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med*. 1954;17:749-56.
37. Potter EV, Svartman M, Mohammed I, Cox R, Poon-King T, Earle DP. Tropical acute rheumatic fever and associated streptococcal infections compared with concurrent acute glomerulonephritis. *J Pediatr*. 1978;92:325-33.
38. Randolph MF, Gerber MA, De Meo KK, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr*. 1985;106:870-5.
39. Kröber MS, Bass JW, Michaels GN. Streptococcal pharyngitis: Placebo-controlled double blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA*. 1985;253:1271-4.
40. Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB, Green JL, Francis AB, Roghmann KJ, et al. Adverse beneficial effect of immediate treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:635-43.
41. Snellman LW, Stang HJ, Stang JM, Johnson DR, Kaplan EL. Duration of positive throat cultures for group A streptococci after initiation of antibiotic therapy. *Pediatrics*. 1993;91:1166-70.
42. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of

- group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2002;35:113-25.
43. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi EM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005;5:11.
 44. Pichichero M, Casey J. Comparison of European and US results for cephalosporin versus penicillin treatment of Group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;35:4-64.
 45. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD000023.
 46. Alcaide ML, Bisno AL. Pharyngitis epiglottitis. *Infect Dis Clin N Am*. 2007;21:449-69.
 47. Shulman ST, Tanz RR, Dale JB, Beall B, Kabat W, Kabat K, et al. Seven-year surveillance of north american pediatric group A streptococcal pharyngitis isolates. *Clin Infect Dis*. 2009;49:78-84.
 48. Carapetis J, Steer A. Prevention of rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:92.
 49. Álvarez F. Uso racional de antibióticos en las infecciones más comunes de los niños. *An Pediatr Contin*. 2010;8:221-30.
 50. Peñalba Citores AC, Riaño Méndez B, Marañón Pardo R, Míguez Navarro C, Vázquez López P, Guerrero Soler MM, et al. Incidencia de faringitis estreptocócica. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:220-4.
 51. Ochoa Sangrador C, Vilela Fernández M, Cueto Baelo M, Eiros Bouza JM, Inglada Galiana L, 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.
 52. Álvarez F, Martín C. Infecciones por estreptococo beta-hemolítico grupo A (EBGHA) y sus complicaciones. Estado de portador y recurrencias. En: Gómez Campedrá JA, Jiménez Ferreros L, Álvarez Calatayud G, editores. *Patología Aguda ORL en Pediatría*. Madrid: GlaxoSmithKline; 2004. p. 83-96.
 53. Casaní Martínez C, Calvo Rigual F, Peris Vidal A, Álvares de Lavida Mulero T, Díez Domingo J, Graullera Millas M, et al. Encuesta sobre el uso racional de antibióticos en atención primaria. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58:10-6.
 54. Moral Gil L, Rubio Caldúch EM. A vueltas con la faringitis estreptocócica: el porqué de las cosas. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:376-87.
 55. Vázquez Fernández ME, Luquero Alcalde FJ, Pastor García E, Bachiller Luque MR, Vázquez Fernández MJ, Eiros Bouza JM. Análisis del consumo de antibióticos en la población de Castilla y León durante el periodo 2001 a 2005. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:111-7.
 56. Durán Fernández Feijoo C, Marqués Ercilla S, Hernández-Bou S, Trenches Sainz de la Maza V, García García JJ, Luaces Cubells C. Calidad de la prescripción antibiótica en un servicio de urgencias pediátrico hospitalario. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:115-20.
 57. Coonan KM, Kaplan EL. In vitro susceptibility of recent North American group A streptococcal isolates to eleven oral antibiotics. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:630-5.
 58. Horn DL, Zabriskie JB, Austrian R, Cleary PP, Ferretti JJ, Fischetti VA, et al. Why have group A streptococci remained susceptible to penicillin: Report on a symposium. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1341-5.
 59. Van Driel ML, De Sutter AI, Keber N, Habraken H, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;6:CD004406.
 60. Baltimore RS. Re-evaluation of antibiotic treatment of streptococcal pharyngitis. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22:77-82.
 61. Dagan R, Ferne M, Scheinis M, Alkan M, Katzenelson E. An epidemic of penicillin-tolerant group A streptococcal pharyngitis in children living in a closed community: Mass treatment with erythromycin. *J Infect Dis*. 1987;156:514-6.
 62. Van Asselt GJ, Mouton RP. Detection of penicillin tolerance in *Streptococcus pyogenes*. *J Med Microbiol*. 1993;38:197-202.
 63. Kaplan EL, Johnson DR. Unexplained reduced microbiological efficacy of intramuscular benzathine penicillin G and of oral penicillin V in eradication of group A streptococci from children with acute pharyngitis. *Pediatrics*. 2001;108:1180-6.
 64. 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.
 65. Curtin-Wirt C, Casey JR, Murray PC, Cleary CT, Hoeger WJ, Marsocci SM, et al. Efficacy of penicillin vs amoxicillin in children with Group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003;42:219-25.
 66. 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.
 67. Lennon DR, Farrel E, Martin DR, Stewart JM. Once-daily amoxicillin versus twice daily penicillin V in group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child*. 2008;93:474-8.
 68. Albañil Ballesteros MR, Calvo Rey C, Sanz Cuesta T. Variación de la prescripción de antibióticos en atención primaria. *An Esp Pediatr*. 2002;57:420-6.
 69. Kaplan EL, Johnson DR. Eradication of group A streptococci from the upper respiratory tract by amoxicillin with clavulanate after oral penicillin V treatment failure. *J Pediatr*. 1988;113:400-3.
 70. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of Group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics*. 2004;113:866-82.
 71. Kaplan EL, Oakes JM, Johnson DR. Unexpected individual clinical site variation in eradication rates of group A streptococci by penicillin in multisite clinical trials. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:1110-6.
 72. Shulman ST, Gerber MA. So what's wrong with penicillin for strep throat? *Pediatrics*. 2004;113:1816-8.
 73. Álvarez F. Eficacia de la penicilina en el tratamiento de las faringoamigdalitis estreptocócicas. *An Pediatr Contin*. 2004;2:105-17.
 74. 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.
 75. Perez-Trallero E, Urbieto M, Montes M, Ayestaran I, Marimon JM. Emergence of *Streptococcus pyogenes* strains resistant to erythromycin in Gipuzkoa, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17:25-31.
 76. Orden B, Perez-Trallero E, Montes M, Martínez R. Erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes* in Madrid. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:470-3.
 77. Betriu C, Casado MC, Gómez M, Sanchez A, Palau ML, Picazo JJ. Incidence of erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*: a 10-year study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999;33:255-60.
 78. Perez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:2953-9.
 79. Gagliotti C, Nobilio L, Milandri M, Moro ML. Macrolide prescriptions and erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes*. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1153-6.
 80. Casey JR, Pichichero ME. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1748-55.
 81. Cohen R, Reinert P, De La Rocque F, Levy C, Boucherat M, Robert M. Comparison of two dosages of azithromycin for

- three days versus penicillin V for ten days in acute Group A Streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:297-303.
82. Cohen R. Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:129-34.
 83. Richter SS, Heilmann KP, Beekmann SE, Miller NJ, Miller AI, Rice CL, et al. Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* in the United States, 2002-2003. *Clin Infect Dis*. 2005;41:599-608.
 84. Tanz RR, Shulman ST, Shortridge VD, Kabat W, Kabat K, Cederlund E, et al. 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.
 85. Kim S, Yong Lee N. Antibiotics resistance and genotypic characteristics of group A streptococci associated with acute pharyngitis in Korea. *Microb Drug Resist*. 2004;10:300-5.
 86. Tamayo J, Pérez-Trallero E, Gómez-Garcés JL, Alós JI. Resistance to macrolides, clindamycin and telithromycin in *Streptococcus pyogenes* isolated in Spain during 2004. *J Antimicrob Chemoter*. 2005;56:780-2.
 87. Rodríguez D, Danés I. Nuevas pautas de antibioterapia en la faringoamigdalitis aguda. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:115-6.
 88. Falagas ME, Vouloumanou EK, Matthaïou DK, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Effectiveness and safety of short-course vs long-course antibiotic therapy for group a beta haemolytic streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis of randomized trials. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:880-9.
 89. Markowitz M, Gerber MA, Kaplan EL. Treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: reports of penicillin demise are premature. *J Pediatr*. 1993;123:679-85.
 90. Kaplan EL. The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state: an enigma. *J Pediatr*. 1980;97:337-45.
 91. Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, Markowitz M. Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:1-7.
 92. Schwartz RH, Wientzen Jr RL, Pedreira F, Feroli EJ, Mella GW, Guandolo VL. Penicillin V for group A streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized trial of seven days' versus ten days' therapy. *JAMA*. 1981;246:1790-5.
 93. Gerber MA. Treatment failures and carriers: perception or problems? *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:576-9.
 94. Wald ER. Approach to diagnosis of acute infectious pharyngitis in children and adolescents. En: Basow DS, Waltham MA, editores. UpToDate 2010. [consultado Marzo 2011].
 95. Kaplan EL, Chhatwal GS, Rohde M. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: clinical and pathogenic implications. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1398-406.
 96. 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.
 97. Cervera Escario J, Del Castillo Martín F, Gómez Campderá JA, Gras Albert JR, Pérez Piñero B, Villafruela Sanz MA. Indicaciones de adenoidectomía y amigdalectomía: Documento de Consenso entre la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cervicofacial y la Asociación Española de Pediatría. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2006;57:59-65.
 98. Alho OP, Koivunen P, Penna T, Teppo H, Koskela M, Loutonen J. Tonsillectomy versus watchful waiting in recurrent streptococcal pharyngitis in adults: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;334:939.
 99. Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, Rosenfeld RM, Amin R, Burns JJ, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children. *Otolaryngology Head Neck Surg*. 2011;144:S1-30.
 100. Marshall GS, Edward KM, Butter J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever. Pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110:43-6.
 101. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010;99:178-84.
 102. Calvo Rey C, Soler-Palacin P, Muñoz RM, Lozano JS, López JA, Aróstegui JI, et al. Documento de Consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica y la Sociedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:e1-16.
 103. Pichichero ME. Group A streptococcal vaccines. *JAMA*. 2004;292:738-9.
 104. McNeil SA, Halperin SA, Langley JM, Smith B, Warren A, Sharratt GP, et al. Safety and immunogenicity of 26-valent group a streptococcus vaccine in healthy adult volunteers. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1114-22.



Ameliorative effect of Koflet formulations against pyridine-induced pharyngitis in rats



G.L. Viswanatha^a, Mohamed Rafiq^{a,*}, A.H.M. Thippeswamy^a, H.C. Yuvaraj^a,
K.J. Kavya^a, Mirza Rizwan Baig^a, D.A. Suryakanth^a, Mohammed Azeemuddin^a,
P.S. Patki^b, H.B. Pushpalatha^c, Prafulla S. Chaudhari^c, Ramakrishnan Shyam^d

^a Department of Pharmacology, R&D Center, The Himalaya Drug Company, Bangalore 562 162, India

^b Head-Medical Services & Clinical Trials, R&D Center, The Himalaya Drug Company, Bangalore 562 162, India

^c Formulation & Development, R&D Center, The Himalaya Drug Company, Bangalore 562 162, India

^d Chief Scientific Officer, R&D Center, The Himalaya Drug Company, Bangalore 562 162, India

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 February 2014

Received in revised form 21 April 2014

Accepted 8 May 2014

Available online 3 June 2014

Keywords:

Pharyngitis

Pyridine

Novel animal model

Koflet

Non-infectious pharyngitis

ABSTRACT

In present study two formulations of Koflet (syrup and lozenges) were evaluated against pyridine-induced pharyngitis in rats. Topical application of 10% pyridine showed extravasation of Evans blue stain as a characteristic feature of on-going inflammation. In addition, the levels of TNF- α ($p < 0.01$) and IL-6 ($p < 0.01$) were significantly increased compared to control. Further, histopathology of the pharyngeal tissue showed submucosal gland hypertrophy, severe mucosal inflammation characterized by presence of mononuclear cells and neutrophils along with haemorrhages and congestion; however, saline applied animals (normal control) showed normal cytoarchitecture of the pharynx. Interestingly, pre-treatment with dexamethasone (1 mg/kg, p.o.), Koflet lozenges (KL) (500 and 1000 mg/kg, p.o.) and Koflet syrup (KS) (2 and 4 ml/kg, p.o.) for 7 days showed significant and dose dependent protection by decreasing the EB dye extravasation, and serum levels of TNF- α and IL-6. In addition, histopathological findings have further supported the protective effect of Koflet formulations. These findings suggest that, both Koflet syrup and Koflet lozenges are highly effective in treating non-infectious type of pharyngitis. Among the two formulations KS was found to be more potent than KL, and possible mechanism of action thought to be mediating through inhibition of TNF- α and/or phospholipids–arachidonic acid pathway.

© 2014 The Authors. Published by Elsevier Ireland Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>).

1. Introduction

The inflammation of the mucus membrane of pharynx is termed as pharyngitis, commonly known as sore

throat [1], it is the most common and frequent among the upper respiratory tract diseases, which is accompanied by fever and/or cough [2]. In United states, acute pharyngitis accounts for about 1–2% of overall visits to the outpatient departments (OPD) and emergency departments [3]. Pharyngitis is known to be commonly associated with symptoms such as hoarseness, sore throat, cough, pain, difficulty in swallowing, airway obstruction, due to pathologic features like mucosal inflammation and submucosal oedema [4]. The frequent causes of pharyngitis is mainly due to infections associated with virus, bacteria

* Corresponding author at: Department of Pharmacology, R&D Center, The Himalaya Drug Company, Makali, Bangalore 562 162, Karnataka, India. Tel.: +91 80 23714444, +91 9844108957; fax: +91 80 23714471. E-mail addresses: glv.000@yahoo.com (G.L. Viswanatha), dr.rafiq@himalayahealthcare.com (M. Rafiq).

and rarely due to candidal, fungal and parasites (infectious pharyngitis) [5], apart from infectious causes tracheal intubation during medical procedures, smoking, snoring, shouting, drugs such as ACE inhibitors, chemotherapy, corticosteroids, exposure to pesticides and environmental factors such as pollution, temperature, humidity/air conditioning are the non-infectious causative factors (non-infectious pharyngitis) [6,7]. Additionally, the diseases such as GERD (gastroesophageal reflux disease), thyroiditis are well known to cause non-infectious type of pharyngitis [8,9].

In spite of many available treatment strategies for pharyngitis, the side/adverse effects associated with them always made the scientists to think about the better, safe medicine. However, currently there is a lack of rigorous trials (both preclinical and clinical) for the treatment of non-infectious pharyngitis, one of the important factor hampering the efforts in identifying the effective new treatments is the lack of a suitable animal model for non-infectious pharyngitis [5]. In this context, we have developed a novel animal model for non-infectious pharyngitis in rats using pyridine as an inducer [10], it was found to be useful in screening the beneficial effect of synthetic, plant based medicines in treating non-infectious pharyngitis. In continuation, the present study was aimed to evaluate Koflet syrup, Koflet lozenges against pyridine-induced pharyngitis in rats.

2. Materials and methods

2.1. Drugs and chemicals

Pyridine (SD Fine chemicals, Bangalore), Dexamethasone (Zydus Cadila Healthcare Ltd., Mumbai), Koflet syrup (The Himalaya Drug Company, Bangalore), Koflet lozenges (The Himalaya Drug Company, Bangalore), TNF- α and IL-6 ELISA Kits (Krishgen Biosystems, Mumbai) were used for the study, other solvents and chemicals used were highly pure and of analytical grade purchased from HiMedia Laboratories Pvt. Limited, India.

2.2. Experimental animals

Inbred Wistar rats (250–300 g) were used for the study. The animals were maintained in polypropylene cages at a temperature of $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ and relative humidity of 45–55% in a clean environment under 12:12 h light-dark cycle. The animals had free access to food pellets (Pranav Agro Industry, Bangalore, India) and purified water.

All the experimental protocols were approved by Institutional Animal Ethics Committee (IAEC) of The Himalaya Drug Company and were conducted according to the guidelines of Committee for the Purpose of Control and Supervision of Experimentation on Animals (CPCSEA), India.

2.3. Experimental protocol

2.3.1. Grouping and treatment schedule

Wistar rats (250–300 g) were divided into seven groups (G-I to G-VII, $n = 10$), G-I and G-II served as normal control and positive control; G-III served as standard and received

dexamethasone (1 mg/kg, p.o.), G-IV and V have received 2 and 4 ml/kg, p.o., doses of Koflet syrup, while G-VI and VII have received Koflet lozenges at 500 and 1000 mg/kg, p.o. doses respectively for 7 days.

2.3.2. Induction of pharyngitis

On seventh day after administration of last dose of assigned treatments, EB dye (30 mg/kg, i.v.) was administered to all the animals via lateral tail vein. Ten minutes after the administration of EB dye, 10% pyridine was applied to the pharyngeal mucosa. In short, The tongue was slightly pulled out and pharynx area was opened deep into the oral cavity with the help of blunt forceps and the pyridine was applied with the help of cotton swab, gently for 5 s at each time point, for three times (approximately 50 μl). For G-I saline solution was applied similarly, since the pyridine solution was prepared in saline [10].

2.3.3. Induction of pharyngitis

After 60 min of pyridine/saline application, all the animals were sacrificed by exsanguination and the head portion was perfused with heparinised saline (40 IU/ml) to expel the intravascular EB dye. Then, the bilateral masseter of the rat was incised and the lower jaw was removed to enable the extirpation of the pharynx. The portion of pharynx ranging from the caudal end of the soft palate to the epiglottis was isolated and weighed (approximately 40–50 mg).

The EB dye in the tissue was extracted in formamide at 55°C for 24 h and determined spectrophotometrically at 620 nm, the tissue dye content was expressed as microgram of dye per gram of wet weight of the tissue ($\mu\text{g/g}$). Parallel to these experiments another set of experiments were run without administration of EB dye and the tissue samples collected were subjected to histopathological evaluation.

The blood samples were collected and serum was separated for the estimation of proinflammatory cytokines such as tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6). These estimations were performed as per the user manual provided along with the respective ELISA Kits (Krishgen Biosystems, Mumbai, India).

3. Results

The polyherbal formulations, Koflet syrup and Koflet lozenges manufactured by Ms. The Himalaya Drug Company, Bangalore are well known for their beneficial effect in the treatment of pharyngitis and other upper respiratory tract diseases. The test formulations used in the present study (Koflet syrup and Koflet lozenges) are well known for the treatment of both infectious and non-infectious types of pharyngitis. However, there is a lack of scientific evidence related to their beneficial effect with respect to non-infectious type of pharyngitis. Incidentally, there is a paucity of scientific literature and reports related to screening models for non-infectious type of pharyngitis, hence in our previous study we have standardized a novel experimental animal model for non-infectious type of pharyngitis in rat using pyridine as a inducer [10]. In the present study, we have evaluated KS (2 and 4 ml/kg, p.o.)

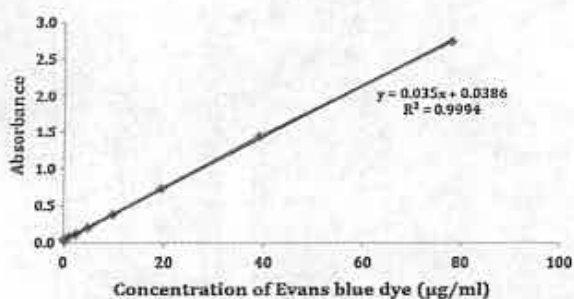


Fig. 1. Standard curve for Evans Blue.

and KL (500 and 1000 mg/kg, p.o.) against pyridine-induced pharyngitis in rats using dexamethasone (1 mg/kg, p.o.) as a reference standard. The doses of KS and KL were selected by extrapolating human dose to animals dose, while dexamethasone dose was selected based on our previous study.

All the treatments were given for 7 days, on day-7 after administration of EB dye (30 mg/kg, i.v.) the pharyngeal tissue was separated and the quantity of EB dye present in the pharyngeal tissue was quantified by using standard curve for EB dye (Fig. 1). In 10% pyridine *per se* applied animals severe extravasation of EB dye was observed which is due to inflammation of pharynx, however normal control animals applied with saline showed very minimal/no extravasation of EB dye. Interestingly, dexamethasone (1 mg/kg, p.o.), KS (2 and 4 ml/kg, p.o.) and KL (500 and 1000 mg/kg, p.o.) treated animals showed negligible/no blue ting, as an indication of their protective effect against pyridine-induced damage and the morphology of pharyngeal tissues were comparable with that of normal control (Figs. 2–4).

Besides EB dye test, serum levels of proinflammatory cytokines (TNF- α and IL-6) and histopathological evaluations were carried out for further evidences. The outcomes were in line with the EB dye test, the serum levels of TNF- α ($p < 0.01$) and IL-6 ($p < 0.01$) were found to be significantly increased in 10% pyridine applied group when

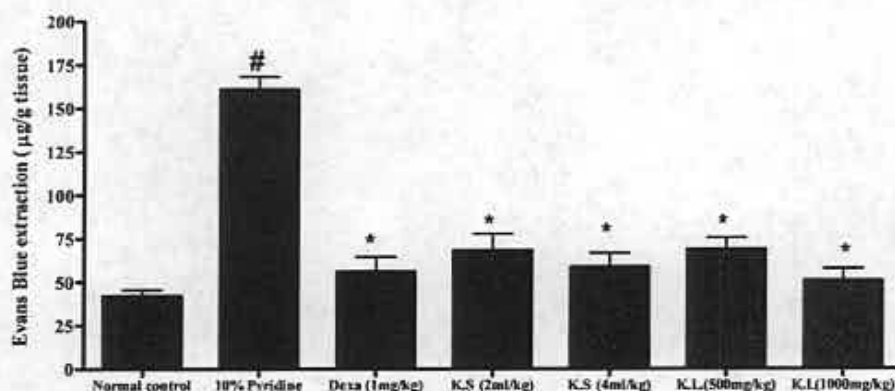


Fig. 2. Effect of Koflet formulations on pyridine-induced pharyngitis in rats. Note: Dexa – dexamethasone, KS – Koflet syrup, KL – Koflet lozenges. All the values are expressed as mean \pm SEM ($n = 6$); all the groups were statistically compared by ANOVA followed by Tukey's multiple comparison. [#] $p < 0.001$ compare to control, ^{*} $p < 0.01$ compare to positive control (10% pyridine).

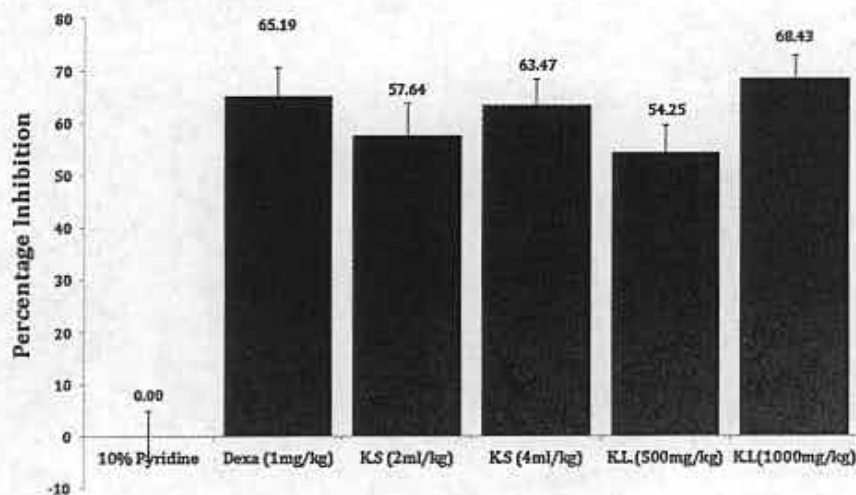


Fig. 3. Percentage inhibition graph of Koflet formulations on pyridine-induced pharyngitis. Note: Dexa – dexamethasone, KS – Koflet syrup, KL – Koflet lozenges

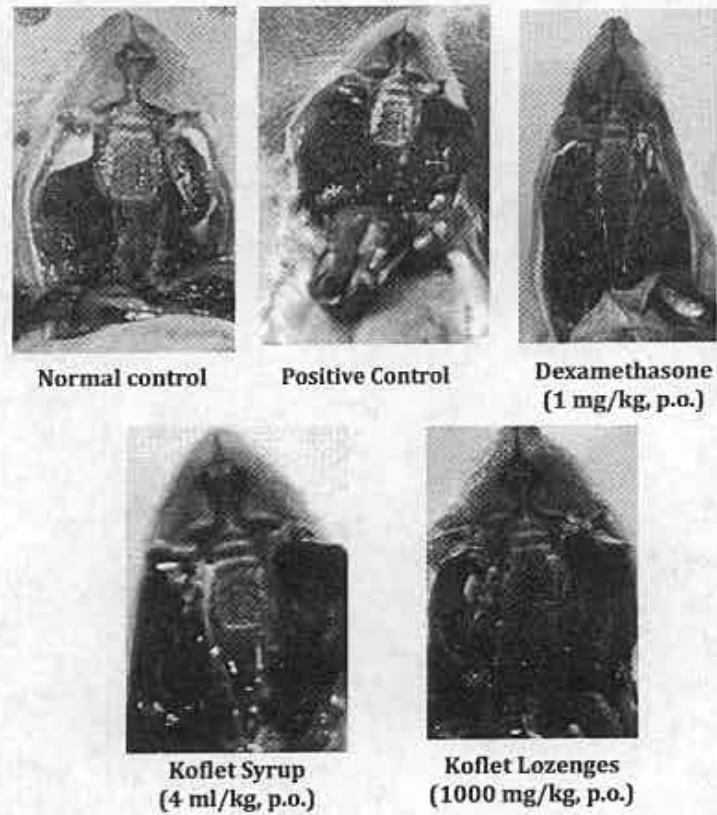


Fig. 4. Effect of Koflet formulations on pyridine-induced morphological damage of rat pharynx. The images of rat oral cavity demonstrates the effect of pyridine application on morphology of pharynx. The induction of pharyngitis was confirmed by administering Evans Blue dye and the intensity of blue colour in the target area (pharynx) is considered as a direct measure of inflammation (pharyngitis). The normal control shows negligible or no blue tinge, positive control with intense blue tinge is a sign of severe induction of pharyngitis. The reference drugs dexamethasone (1 mg/kg, i.v.), diclofenac (5 mg/kg, i.v.) and test drugs Koflet syrup (4 ml/kg, p.o.) and Koflet lozenges (1000 mg/kg, p.o.) treated groups with very minimal blue tinge indicates their protective effect against pyridine-induced pharyngitis.

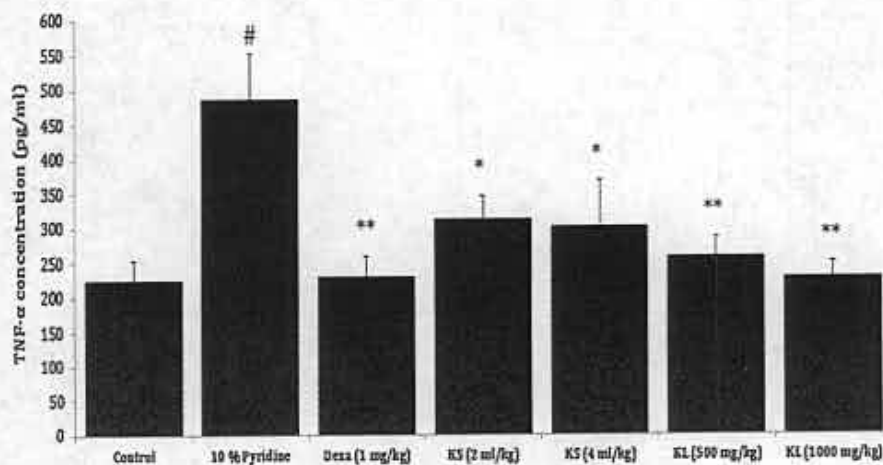


Fig. 5. Effect of Koflet formulations on pyridine-induced elevated serum TNF- α levels in rats. Note: Dexta – dexamethasone. Values are expressed as mean \pm SEM (n = 6); all the groups were statistically compared by ANOVA followed by Tukey's multiple comparison. * $p < 0.001$ compare to control, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compare to positive control (10% pyridine).

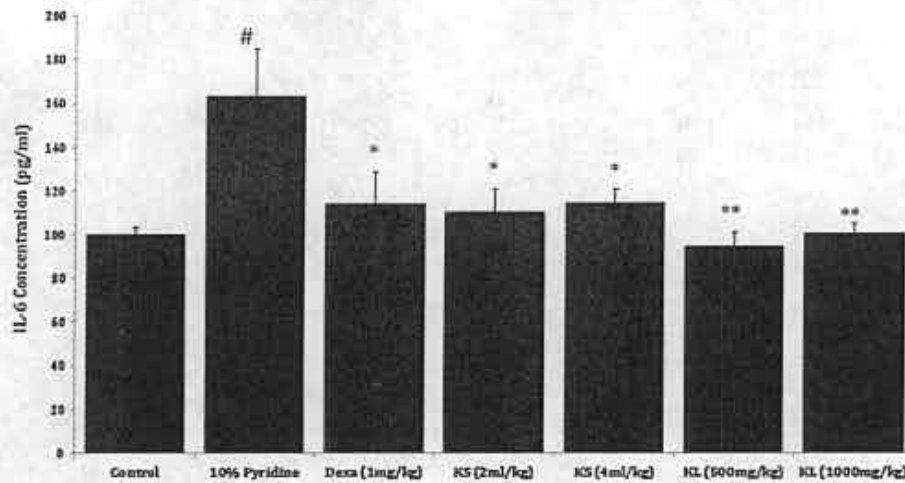


Fig. 6. Effect of Koflet formulations on pyridine-induced elevated serum IL-6 levels in rats. Note: Dexa – dexamethasone, Values are expressed as mean \pm SEM ($n = 6$); all the groups were statistically compared by ANOVA followed by Tukey's multiple comparison. * $p < 0.001$ compare to control, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compare to positive control (10% pyridine).

compared to normal control. Exceptionally, dexamethasone (1 mg/kg, p.o.) ($p < 0.01$), Koflet lozenges (KL) (500 and 1000 mg/kg, p.o.) ($p < 0.01$) and Koflet syrup (KS) (2 and 4 ml/kg, p.o.) ($p < 0.01$) treatments for 7 days has brought down the serum levels of TNF- α and IL-6 near to normal control and thus showed significant protection against 10% pyridine-induced elevation of proinflammatory cytokines (Figs. 5 and 6).

Furthermore, histopathology of the pharynx showed hypertrophy of submucosal glands, severe inflammation of the mucosa characterized by the presence of mono-nuclear cells, neutrophils, ruptured mucosal glands along with haemorrhages and congestion in pyridine *per se* applied

animals, however normal control animals applied with saline showed normal cytoarchitecture of the pharynx. Interestingly, dexamethasone (1 mg/kg, p.o.), KS (4 ml/kg, p.o.) and KL (1000 mg/kg, p.o.) treated animals showed only mild haemorrhages with mild hypertrophy of mucus glands. Exceptionally, mucosal gland rupture, haemorrhages and congestions were found to be completely absent in dexamethasone (1 mg/kg, p.o.), (4 ml/kg, p.o.) and KL (1000 mg/kg, p.o.) treated animals (Fig. 7).

Noteworthy, KS (2 and 4 ml/kg, p.o.) and KL (500 and 1000 mg/kg, p.o.) were found to be equally potent and comparable with reference standard dexamethasone (1 mg/kg, p.o.).

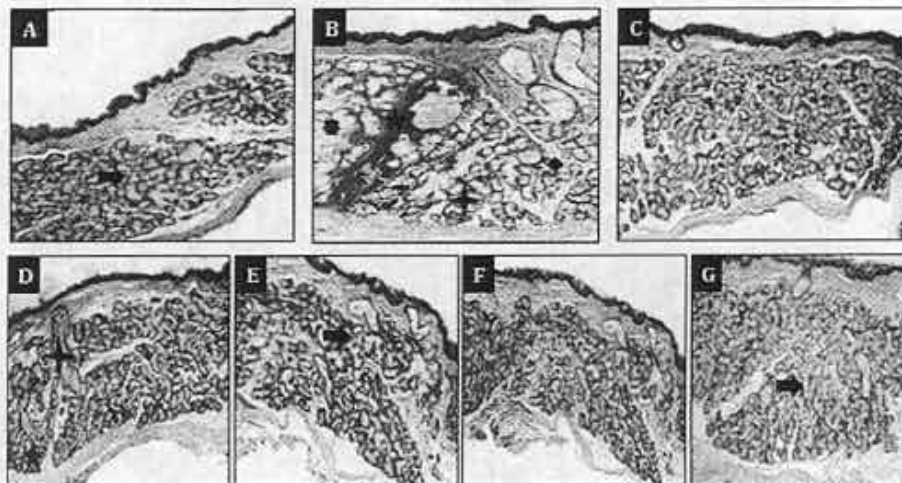


Fig. 7. Protective effect of Koflet formulations on against pyridine-induced histological changes in rat pharynx. Histopathology of Pharynx after pyridine application in rats. (A) Normal control – normal cytoarchitecture of pharynx, (B) positive control – showing hypertrophy of mucosal glands, haemorrhages, mass of inflammatory cells, ruptured mucosal glands as signs of severe inflammation, (C) dexamethasone (1 mg/kg, p.o.) – negligible signs of inflammation, (D) Koflet syrup (2 ml/kg, p.o.) – mild hypertrophy of mucosal glands and haemorrhages, (E) Koflet syrup (4 ml/kg, p.o.) – very negligible inflammatory changes, (F) Koflet lozenges (500 mg/kg, p.o.) – mild hypertrophy of mucosal glands and haemorrhages, (G) Koflet lozenges (1000 mg/kg, p.o.) – very negligible inflammatory changes.

The findings have revealed that, pre-treatment with dexamethasone (1 mg/kg, p.o.), KS (2 and 4 ml/kg, p.o.) and KL (500 and 1000 mg/kg, p.o.) for 7 days could be highly beneficial in preventing the pyridine-induced pharyngitis in rats.

4. Discussion

Recently a paper published by Bertold et al., stated that currently there is a lack rigorous trials (both preclinical and clinical) relevant to non-infectious pharyngitis and it is mainly due to lack of suitable preclinical animal model for non-infectious pharyngitis [5]. In this context, in our previous studies we have developed a novel experimental animal for non-infectious pharyngitis using various concentrations of pyridine in rats [10].

Pyridine is one of the commonly used reagent and mainly used as a precursor for the synthesis of various pharmaceuticals (sulfapyridine, tripeleminamine, mepyramine) and agrochemicals (herbicides, pesticides), also in *in vitro* DNA synthesis [11]. Pyridine is known to be absorbed through the skin and mucus membrane, also irritates eyes, nose and respiratory tract. Acute exposure to pyridine can lead to headaches, dizziness, nausea, anorexia, dermatitis. While chronic exposure to pyridine results in health hazards such as CNS depression, hepatotoxicity, nephrotoxicity, neurotoxicity, genotoxicity and GI tract damage [12].

While standardizing the model we have used both dexamethasone (corticosteroid) and diclofenac (NSAID) as reference standards against pyridine-induced pharyngitis and we found that dexamethasone was more potent and reliable, and hence in the present study we have used dexamethasone as a reference standard [10].

Noteworthy, dexamethasone is commonly used for treating the non-infectious type of pharyngitis, by considering the potency and therapeutic application in treating non-infectious pharyngitis; in the present study we have chosen dexamethasone as reference standard.

Pyridine is known to cause mucus membrane damage and irritation of respiratory tract upon exposure [12–14], in the present study after 10% pyridine application to the pharyngeal region various parameters were evaluated to confirm and quantify the extent of inflammation. It is well known that, inflammation is the response of the tissue to injury which is characterized by increased blood flow and vascular permeability along with accumulation of fluid (extravasation), leukocytes and inflammatory mediators such as cytokines [15]. Extravasation is one of the important hall marks of inflammation and in literature it was commonly evaluated by means of EB dye test, the quantity of EB dye present in the pharyngeal tissue is considered to be a direct measure to rate the severity of inflammation [16]. Also, the acute phase pro-inflammatory cytokines such as TNF- α and IL-6 were estimated to see the extent of inflammation.

The cytokines are the groups of cell derived polypeptides which play a pivotal role in orchestrating the inflammatory response by increasing the cellular infiltration (leucocyte recruitment), cellular activation (mast cells,

endothelial cells, tissue macrophages, etc.) and systemic response to inflammation (fever, hypotension, cachexia, leucocytosis, etc.) [15]. TNF- α and IL-6 are considered to be the most potent proinflammatory cytokines and they are well proved to play an important role in the acute phase inflammation and hence in present study serum levels of TNF- α and IL-6 were estimated along with histopathological evaluation of pharyngeal tissue after pyridine application.

In experimental findings, 10% pyridine *per se* applied animals showed severe extravasation of EB dye, also the serum levels of TNF- α ($p < 0.01$) and IL-6 ($p < 0.01$) were found to be significantly increased in 10% pyridine applied group when compared to normal control. Additionally, histopathology of the pharynx showed hypertrophy of submucosal glands, severe inflammation of the mucosa characterized by the presence of mononuclear cells, neutrophils, ruptured mucosal glands along with haemorrhages and congestion in 10% pyridine applied group when compared to normal control.

Interestingly, one week pre-treatment with KS (2 and 4 ml/kg, p.o.), KL (500 and 1000 mg/kg, p.o.) and dexamethasone (1 mg/kg, p.o.) showed significant and dose dependent decrease in EB dye extravasation, and also showed significant decrease in serum levels of TNF- α and IL-6 compared to pyridine *per se* applied animals.

In similar lines, histopathological findings have showed only mild haemorrhages with mild hypertrophy of mucus glands in KS (2 ml/kg, p.o.) and KL (500 mg/kg, p.o.) treated animals. Exceptionally, the pathological changes were found to completely absent in dexamethasone (1 mg/kg, p.o.), KS (4 ml/kg, p.o.) and KL (1000 mg/kg, p.o.) treated animals. Furthermore, we thought pyridine induced pharyngitis involves multiple mechanisms such as enhanced expression of TNF- α (which further increases IL-6 levels), stimulation of phospholipid–arachidonic acid pathway through activation of phospholipase A₂ and cyclooxygenases (COX's) and hence both dexamethasone and diclofenac have showed protective effect against pyridine-induced pharyngitis. In line with the above statement, in the present study KS and KL have showed significant protection against pyridine-induced pharyngitis and possible mechanism behind the protective effect of KS and KL were thought to be associated with multiple mechanisms such as inhibition of TNF- α and/or phospholipid–arachidonic acid pathway.

5. Conclusion

These findings suggest that, both Koflet syrup and Koflet lozenges are highly effective in treating non-infectious type of pharyngitis. Furthermore, KS was found to be more potent than KL in tested doses and possible mechanism of action thought to be mediating through inhibition of TNF- α and/or phospholipids–arachidonic acid pathway.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgment

The authors are thankful to Ms. The Himalaya Drug Company, Makali, Bangalore for providing all the necessary facilities to carry out the research work.

References

- [1] Y. Mutsumi, H. Tomokazu, T. Teruro, M. Miwa, New pharyngitis model using capsaicin in rats, *Gen. Pharmac.* 30 (1) (1998) 109–114.
- [2] L. Alan, M.D. Bisno, Acute pharyngitis, *N. Engl. J. Med.* 344 (2001) 205–211.
- [3] T.Q. Tan, The appropriate management of pharyngitis in children and adults, *Expert Rev. Antinfect. Ther.* 3 (5) (2005) 751–756.
- [4] W.F. McGuirt, Gastroesophageal reflux and the upper airway, *Pediat. Clin. North Am.* 50 (2003) 487–502.
- [5] R. Bertold, A.M. Christian, S. Adrian, Environmental and non-infectious factors in the aetiology of pharyngitis (sore throat), *Inflamm. Res.* (2012), <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-012-0540-9>.
- [6] N. Magnavita, Cacosmia in healthy workers, *Br. J. Med. Psychol.* 74 (1) (2001) 121–127.
- [7] R.A. Lyons, J.M. Temple, D. Evans, D.L. Fone, S.R. Palmer, Acute health effects of the Sea Empress oil spill, *J. Epidemiol. Community Health* 53 (5) (1999) 306–310.
- [8] D.W. Barry, M.F. Vaezi, Laryngopharyngeal reflux: more questions than answers, *Cleve. Clin. J. Med.* 77 (5) (2010) 327–334.
- [9] P. Rotman-Pikielny, O. Borodin, R. Zissin, A.R. Ness, Y. Levy, Newly diagnosed thyrotoxicosis in hospitalized patients: clinical characteristics, *QJM* 101 (11) (2008) 871–874.
- [10] G.L. Viswanatha, A.H.M. Thippeswamy, M. Rafiq, M. Jagadeesh, M.R. Baig, D.A. Suryakanth, M. Azeemuddin, P.S. Patki, Novel experimental model of non-infectious pharyngitis in rats, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vascn.2013.12.001>.
- [11] R.C. Pearson, F.V. Williams, Rates of ionization of pseudo acids. I V. Steric effects in the base-catalyzed ionization of nitroethane, *J. Am. Chem. Soc.* 75 (13) (1953) 3073–3075.
- [12] G. Buron, G. Hacquemand, L. Pourié, G. Jacquot, Effects of pyridine inhalation exposure on olfactory epithelium in mice, *Exp. Toxicol. Pathol.* (2011), <http://dx.doi.org/10.1016/j.etp.2011.08.001>.
- [13] S.M. Göppelt, D. Wolter, K. Resch, Glucocorticoids inhibit prostaglandin synthesis not only at the level of phospholipase A2 but also at the level of cyclo-oxygenase/PGE isomerase, *Br. J. Pharmacol.* 98 (4) (1989) 1287–1295.
- [14] K. Nishiki, K. Nishinaga, D. Kudoh, K. Iwai, Croton oil-induced hemorrhoid model in rat: comparison of anti-inflammatory activity of diflucortolone valerate with other glucocorticoids, *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 92 (4) (1989) 215–225.
- [15] A.F. Carol, M.W. Timothy, Cytokines in acute and chronic inflammation, *Front Biosci.* 2 (1997) 12–26.
- [16] M. Yasmina, A. Carlos, J.P. Maria, K. Agnieszka, Evaluation of Evans Blue extravasation as a measure of peripheral inflammation, *Protocol Exchange* (2010), <http://dx.doi.org/10.1038/protex.2010.209>.



ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of cytokines produced by β -hemolytic streptococcus in acute pharyngotonsillitis^{☆,☆☆}



Sydney Correia Leão^{a,*}, Ivanna Oliveira Leal^b,
Hertaline Menezes do Nascimento Rocha^b, Tania Maria de Andrade Rodrigues^b

^a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

^b Post-Graduate Program in Biology (PROBP-UFS), Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brazil

Received 23 April 2014; accepted 24 August 2014

Available online 10 June 2015

KEYWORDS

Pharyngitis;
Cytokines;
Streptococcus

Abstract

Introduction: The most common pathogen in bacterial pharyngotonsillitis is group A β -hemolytic streptococcus, although groups B, C, F, and G have also been associated with pharyngotonsillitis. **Objective:** To assess the levels of the cytokines TNF- α , IL-6, IL-4, and IL-10 in bacterial pharyngotonsillitis caused by group A and non-A (groups B, C, F and G) β -hemolytic streptococcus.

Methods: The study was conducted at a pediatric emergency care unit. The sample comprised children (5–9 years old) with acute bacterial pharyngotonsillitis diagnosed between December of 2011 and May of 2012. The research involved collection of blood samples from the patients, enzyme-linked immunosorbent assay detection of TNF- α , IL-6, IL-4, and IL-10, and collection of two oropharyngeal swabs for bacterial isolation. Additionally, the medical history of the study participants was also collected.

Results: In the studied group (mean age: 5.93 years), higher pharyngotonsillitis incidence was observed in the female gender (64.76%). Higher incidence of tonsillar exudates was observed with groups A and C. No statistically significant differences in cytokine levels were observed among groups. However, the group A and the control group showed a difference in the IL-6 level ($p = 0.0016$).

Conclusions: The Groups A and C showed higher cytokine levels than the Groups B and control, suggesting similar immunological patterns.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

[☆] Please cite this article as: Leão SC, Leal IO, Rocha HMN, Rodrigues TMA. Evaluation of cytokines produced by β -hemolytic streptococcus in acute pharyngotonsillitis. Braz J Otorhinolaryngol. 2015;81:402–7.

^{☆☆} Institution: Molecular Anatomy Group, Department of Morphology, Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brazil.

* Corresponding author.

E-mail: sydneyleao@hotmail.com (S.C. Leão).

PALAVRAS-CHAVE

Faringite;
Citosinas;
Streptococcus

Avaliação das citosinas produzidas por estreptococos β -hemolíticos em faringotonsilites agudas**Resumo**

Introdução: O patógeno mais comumente associado à faringotonsilite bacteriana é o estreptococo β -hemolítico do grupo A, a despeito dos grupos B, C, F e G terem também sido associados como faringotonsilite.

Objetivo: Determinar os níveis das citosinas TNF- α , IL-6, IL-4, e IL-10 na faringotonsilite bacteriana causada pelos estreptococos β -hemolíticos do grupo A e não-A (grupos B, C, F e G).

Método: O estudo foi conduzido em uma emergência pediátrica. A amostra estudada compreendeu crianças (entre 5 e 9 anos) com faringotonsilite aguda bacteriana diagnosticada entre dezembro de 2011 e maio de 2012. A pesquisa envolveu a coleta de amostras sanguíneas dos pacientes, a detecção, através do ELISA, de TNF- α , IL-6, IL-4 e IL-10, além da coleta de dois swabs orofaríngeos para isolamento bacteriano. Adicionalmente foi coletada a história médica dos participantes do estudo.

Resultados: No grupo estudado (idade média: 5,93 anos), a maior incidência de faringotonsilites foi observada no gênero feminino (64,76%). Foram detectadas maiores incidências de exsudatos tonsilares nos grupos A e C. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes dos níveis de citosinas entre os grupos. Porém os grupos A e o controle mostraram diferença nos níveis de IL-6 ($p = 0.0016$).

Conclusões: Os grupos A e C mostraram maiores níveis de citosinas que os grupos B e o controle, sugerindo mecanismos imunológicos similares.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introduction

Acute pharyngotonsillitis (PT) is one of the most common conditions observed by pediatricians, otorhinolaryngologists, and primary care physicians in their daily practice. It is estimated that >50% of cases of PT are of viral origin; among the bacterial cases, the most common pathogen is group A β -hemolytic streptococcus (GAS).¹⁻³ However, β -hemolytic streptococci groups B, C, F, and G (especially C and G) can also cause self-limiting PT with non-suppurative sequelae, such as rheumatic fever.^{4,5}

In the last 50 years, the overall incidence of bacterial PT caused by groups B, C, F, and G has increased. A 2011 study on the prevalence of β -hemolytic streptococci groups C and F in patients with acute pharyngitis demonstrated that these microorganisms cause PT in 6.2% of all cases of acute streptococcal infections.⁶⁻⁸

In turn, groups C and G streptococci (GCS and GGS) have been described as pyogenes-like, as these organisms share important virulence factors such as hemolysins, streptolysin O, extracellular enzymes, and M proteins, similar to GAS. They can also cause exudative isolated PT in addition to cellulitis, thus becoming clinically indistinguishable from GAS. Previous studies demonstrated that GCS causes a strong immunological response, as can be observed from the increase in antistreptolysin O (ASO) titer during streptococcal infection of the oropharynx.⁹⁻¹¹ GBS also shows virulence factors similar to the GAS, including hemolysins, encapsulated polysaccharides, and C5a peptidase; hyaluronidase may also appear in some strains.¹²

Considering the abovementioned data on the shared virulence factors and clinically similar PT development, especially among groups A, C and G, this study aimed to assess the levels of TNF- α , IL-6, IL-4, and IL-10 cytokines in patients with PT, in order to distinguish pharyngotonsillitis caused by GAS from non-GAS.

Methods

The study was carried out at an emergency unit of the city of Aracaju. The study population included children (5-9 years old) with acute bacterial PT diagnosed between December 2011 and May 2012.

Sample size calculation was performed considering the overall incidence of acute PT, which according to Simões et al. (2002) in a study carried out in Portugal, was 3440.3/105 for the age group of 5-9 years.⁶ The population of children in this age group in the city of Aracaju is 40,442 inhabitants, according to the 2010 Census (Brazilian Institute of Geography and Statistics - IBGE, 2012). Applying the incidence reported by the abovementioned study, using the formula for sample size calculation for a finite population - chi-squared - a sample of 50 children was attained.

The control group consisted of 25% of the total sample (12 patients) and was selected among the children accompanied by adults (relatives) who were admitted to the emergency room due to conditions unrelated to respiratory diseases. The accompanying children were declared healthy by their parents.

The inclusion criteria were the following:

- (1) Diagnostic hypothesis of bacterial PT demonstrated by at least two symptoms: suddenodynophagia, fever, headache, nausea, vomiting and abdominal pain, pharyngotonsillar inflammation, palatal petechiae, anterior cervical adenitis, and scarlatiniform rash.
- (2) No history of cardiovascular disease.
- (3) Resident of the municipality of Aracaju.

Patients with suspected viral PT, with the following symptoms: conjunctivitis, rhinitis, cough, diarrhea, hoarseness, mild ulcerative stomatitis, and viral rash were excluded.¹³

The study was divided into two phases: the first consisted of blood sample collection from patients with a diagnostic hypothesis of bacterial acute PT, to perform the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) test for TNF- α , IL-6, IL-4, and IL-10 cytokines, plus collection of two oropharynx swabs for bacterial isolation, seeded on a petri dish containing blood agar. The second phase consisted of individual inquiry, which contained data on socioeconomic status and the child's health history.

Microbiological phase

The methodology for the microbiological phase of the study was described based on Modules III and V of Clinical Microbiology Manual for Infection Control in Health Services by the Brazilian National Health Surveillance Agency (Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA]), concerning the microbiological laboratory procedures and identification of medically important bacteria, respectively.¹⁴

The oropharyngeal swabs were collected following the technique described by Levy et al. (2004) to obtain a culture specimen for *Streptococcus sp.* isolation. The technique followed the sequence described: the patient was asked to open his/her mouth; using a tongue depressor and sterile swabs, smears were obtained from the tonsils and posterior pharynx, seeking to collect the material from the areas closest to the sites of suppuration and avoiding other oral cavity sites.¹⁴

For the presumptive identification of colonies of beta-hemolytic streptococci, the specimens were seeded on a petri dish containing blood agar using aseptic techniques and incubated for 24 h in a bacteriological incubator, using the candle-jar technique at $35^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$. After incubation, the colonies were tested with catalase to eliminate *Micrococcaceae* (staphylococci), which generally give a positive result for catalase activity, whereas streptococci, in general, yield a negative catalase test. As evidential test, Gram stain was performed in catalase-negative colonies, with subsequent visualization of the morphological and color appearance of the specimens under optical microscopy with oil immersion.

After the microscopic confirmation of streptococci, a coagglutination test using Phadebact[®] Strep AD, F, and G Test - Bactus AB Test[®] was performed. The colonies of β -hemolytic group A streptococci (*Streptococcus pyogenes*) were identified using bacitracin at a concentration of 0.04 IU, with the formation of an inhibition zone as a result of sensitivity.

Serological phase

Blood samples (4 mL) collected from each patient were maintained in serum separator tubes and centrifuged at 5000 rpm for 15 min, with the serum separated into three aliquots of 500 μL and stored at -80°C . The ELISA technique was performed for all cytokines according to the manufacturer's instructions (ELISA Ready-SET-Go![®] - EBIO-SCIENCE). Serum cytokine concentrations were measured in pg/mL using standard curves previously described by the manufacturer: IL-4 (2–200 pg/mL); IL-6 (2–200 pg/mL); IL-10 (2–300 pg/mL); and TNF- α (2–200 pg/mL).

The C-reactive protein (CRP) measurement technique was performed according to the manufacturer (Turbilátex kit - BIOTÉCNICA). Essentially, the method consists of the agglutination of latex particles coated with human anti-CRP antibody by the C-reactive protein (CRP) present in the sample. The agglutination causes an increase in absorbance proportional to the concentration of CRP in the sample, and by comparison with a known concentration of CRP calibrator, the content of the CRP in the assayed sample at 540 nm can be determined.

Statistical analysis

The data were stored in a database in a Microsoft Excel spreadsheet. For comparison of the studied cytokines, as well as signs and symptoms between groups, this study used ANOVA and the Kruskal-Wallis test with Bonferroni's and Dunn's post-tests, respectively, with 95% confidence interval. Data were analyzed using GraphPad-Prisma5 software (GraphPad Software - San Diego, CA, United States).

Ethics

This research protocol was approved by the Research Ethics Committee of Universidade Federal de Sergipe (CEP), under No. CAAE 0098.0.107.000-11.

Results

The study population consisted of 74 patients (62 symptomatic and 12 controls) aged 5–9 years (mean age 5.93 ± 1.69 years). Regarding gender, 69.76% of the sample consisted of females ($p=0.03$).

Regarding microbiological findings, it was observed that α -hemolytic streptococci were present in 46.55% of the studied population. β -hemolytic colonies were isolated from 36.21% of the samples. Of these isolates, 47.61% were catalase-positive, presumably *Staphylococcus aureus*, while 52.39% were catalase-negative, presumably *Streptococcus sp.* Catalase-negative isolates were further tested using the latex co-agglutination test and these test results were used to subdivide beta-hemolytic streptococci into Lancefield groups A, B, and C; other groups were not detected among the samples. As for the different groups, GAS showed an incidence of 36% among the isolated streptococcal samples, whereas the incidence of GCS and GBS was 18% and 46% among the isolates, respectively.

Table 1 Comparison of levels of cytokines (pg/mL) in different groups of β -hemolytic streptococci by analysis of variance.

Lancefield groups	IL-4	IL-10	TNF	IL-6
GAS	10.40 \pm 5.48	19.40 \pm 10.16	76.00 \pm 138.40	24.13 \pm 12.22
GBA	7.66 \pm 0.52	28.32 \pm 14.43	10.85 \pm 17.41	12.01 \pm 11.22
GCS	11.97 \pm 5.56	30.98 \pm 22.49	120.81 \pm 128.42	30.41 \pm 25.98
Controls	10.45 \pm 3.01	12.8 \pm 11.6	8.88 \pm 7.52	0.91 \pm 0.68
<i>p</i>	0.377	0.10	0.076	0.061

Reference levels: IL-4 (0–38.7 pg/mL); IL-6 (0–5.9 pg/mL); IL-10 (1.5–9.1 pg/mL); and TNF α (0–20 pg/mL).

Table 2 Comparison of C-reactive protein (CRP) levels (mg/L) by groups of hemolytic streptococci in comparison to the control group using analysis of variance.

Lancefield groups	CRP
GAS	59.67 \pm 22.99
GBS	40.50 \pm 29.17
GCS	48.50 \pm 44.55
Controls	1.10 \pm 1.19
<i>p</i>	0.0007

Reference levels: CRP (<3.0 mg/L).

As for serum cytokines among the different groups of beta-hemolytic streptococci, it was observed that IL-6 levels (pg/mL) were significantly higher in group A than in controls ($p=0.0016$). Although it did not show significantly higher levels when compared to other groups, mean GCS was significantly higher (30.41 \pm 25.98 pg/mL), even greater than that shown by GAS (24.13 \pm 12.22 pg/mL). Mean levels of GBS were higher than controls, indicating active infection; however, these levels were 2- to 2.5-fold lower than those shown by GAS and GCS, respectively (Table 1).

A similar result was observed for the quantification of TNF- α , which did not significantly differ between groups, although GAS and GCS showed higher levels than GBS, which were similar to the control group. The levels of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 were also measured, but showed no statistically significant differences between the groups, including the control group (Table 1).

Due to a significant increase in IL-6 levels caused by GAS infections, CRP levels were also measured, which showed a significant increase in levels of β -hemolytic streptococci in relation to the control group ($p=0.0007$); however, statistically significant differences were not observed between the groups, although the mean levels in the GAS group were higher than in the others, suggesting that GAS leads to a more intense inflammatory response (Table 2).

Discussion

The development and regulation of an autoimmune response depend on cytokine production and release, that can determine the differentiation of antigen-specific T cells in an appropriate effector T-cell lineage. The immune response to infection is regulated by the balance between the mechanisms inducing the production of Th1 and Th2 cytokines. The cytokines derived from Th1 (IL-2 and IFN- γ) induce an immune response through a cell-dependent pathway, while

cytokines derived from the Th2 type (IL-4) suppress cell-mediated response pathway and induce humoral response, which involves the release of IL-4, IL-5, IL-6, and IL-10.^{15,16}

In this study, the measurement of levels of IL-4, IL-6, IL-10, and TNF- α cytokines in children with acute pharyngotonsillitis caused by beta-hemolytic streptococci showed high levels of pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF- α . However, the levels of anti-inflammatory cytokines, especially IL-4, were similar to those found in the control group, suggesting a change in immune response mediated by Th1.

The levels of pro-inflammatory cytokines in the GAS and GCS groups showed higher mean values than those in the GBS and control groups; similarly, the mean anti-inflammatory cytokine levels were higher in GAS and GCS groups, suggesting similar immunological mechanisms. Aiming to assess the degree of homeostasis between the production of pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory factors, the ratio of TNF- α in relation to IL-4 and IL-10 anti-inflammatory cytokines was calculated. The proportion was higher for the infection caused by GCS, suggesting a tendency toward more acute immune and inflammatory responses, with a change to Th1 pattern.¹⁶

Cytokines levels reflect the manifestation of signs and symptoms. More aggressive manifestations were observed in patients with PT caused by GAS and GCS groups when compared to those caused by GBS, especially in relation to tonsillar exudates (Fig. 1). PTs caused by GBS usually show lower levels of pro-inflammatory cytokines when compared to levels found in other groups; these data suggest a weaker immune response to virulence factors of this group, reflecting milder clinical manifestations¹⁵ (Fig. 1).

IL-6 levels in the serum of children with PT caused by beta-hemolytic streptococci increased between the different groups when compared to the control group. IL-6 stimulates hepatocytes to produce high levels of acute-phase proteins such as C-reactive protein (CRP) during active infection or acute inflammatory process, giving it the status of inflammatory marker.^{17–19} In this study, mean CRP levels in GAS were higher than in the other groups, suggesting a more intense inflammatory response (Table 2).

Although GAS and GCS share virulence factors such as M protein, which is considered the main factor responsible for the virulence and pathogenesis of acute rheumatic fever, GCS is not related to this non-suppurative complication and can only be associated with acute glomerulonephritis.^{4,9} However, in opposition to this information, Haidan et al. (2000) showed that in cases of PT caused by GBS and GCS groups in an aboriginal population there was a higher incidence of rheumatic fever, as well as a low incidence of GAS infection, suggesting that, *in vitro*, GBS and GCS, under

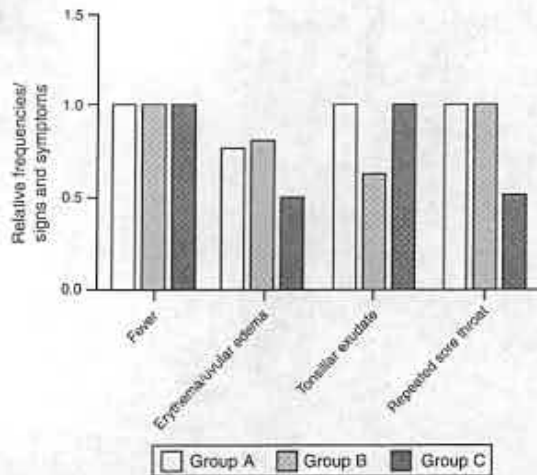


Figure 1 Distribution of relative frequencies of signs and symptoms between different β -hemolytic groups. Higher relative frequency of tonsillar exudates is observed in groups A (GAS) and C (GCS).

specific circumstances, have the potential to initiate an autoimmune response, which could emulate a picture of acute rheumatic fever.²⁰⁻²² This finding indicates the clinical importance of this bacterium and also that it is appropriate to investigate and treat PT cases caused by GCS, as well as by GAS.

Conclusion

It can be concluded that PT caused by GAS, GBS, and GCS showed representative incidences and similar signs and symptoms. However, PT caused by GAS and GCS are more acute, as demonstrated by the immune response and the high levels of pro-inflammatory cytokines, suggesting that immunological mechanisms are similar in the two groups.^{23,24} This similar immune response in these circumstances could be attributed to shared virulence factors, such as M protein and streptolysin O. GBS identified in this study also caused PT in children, although it induced less aggressive immune and clinical responses than GAS and GCS.

Funding

This study was supported by CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasília, DF, Brazil) and FAPITEC (Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica de Sergipe, Aracaju, SE, Brazil).

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Ejzenberg B. A conduta frente ao paciente com faringite aguda. *J Pediatr*. 2005;81:1-2.
2. Chowdhury PK, Mazumder PK, Khan NM, Das RK. Anti-biogram in acute pharyngitis: a study of 137 children cases. *Dinajpur Med Col J*. 2008;1:40-4.
3. Barbosa PJB, Müller RE, Latado AL, Achutti AC, Ramos AIO, Weksler C, et al. Diretrizes brasileiras para diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:1-18.
4. Sih TM, Chinski A, Eavy R, Godinho R. VI Manual de otorrinolaringologia pediátrica da IAPO. São Paulo: Gráfica e Editora RR Donneley Ltda; 2007.
5. Teixeira LM. Características das bactérias que causam IRA nas crianças: considerações atuais para seu diagnóstico. Seção II: aspectos etiológicos. In: Benguigui Y, Antuano FJL, Schmunis G, Yunes J, editors. *Infecções respiratórias nas crianças*. Washington: Organização Pan-Americana de Saúde; 1999.
6. Simões JA, Falcão IM, Dias CM. Incidência de amigdalite aguda na população sob observação pela Rede Médicos-Sentinelas no ano de 1998. *Rev Port Clin Geral*. 2002;18:99-108.
7. Sitkiewicz I, Hryniewicz W. Pyogenic streptococci - danger of re-emerging pathogens. *Pol J Microbiol*. 2010;59:219-26.
8. Al-Charrakh A, Al-Khafaji JKT, Al-Rubaye RHS. Prevalence of β -hemolytic groups C and F streptococci in patients with acute pharyngitis. *N Am J Med Sci*. 2011;3:129-36.
9. Zaoutis T, Attia M, Gross R, Klein J. The role of group C and group G streptococci in acute pharyngitis in children. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:37-40.
10. Shah M, Centor RM, Jennings M. Severe acute pharyngitis caused by group C *Streptococcus*. *J Gen Intern Med*. 2007;22:272-4.
11. 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.
12. Kilian M. *Streptococcus and enterococcus: pharyngitis; scarlet fever; skin and soft tissue infections; streptococcal toxic shock syndrome; pneumonia; meningitis; urinary tract infections; rheumatic fever; post-streptococcal glomerulonephritis*. In: Greenwood D, Slack RCB, Barer MR, Irving WL, editors. *Medical microbiology: a guide to microbial infections; pathogenesis, immunity, laboratory diagnosis, and control*. 18th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2012. p. 183-98.
13. 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. *IDSA Guideline for GAS Pharyngitis*. *Clin Infect Dis*. 2012;55:e86-102.
14. Levy CE. *Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção em serviços de saúde*. Brasília: Editora Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2004.
15. Wang B, Dileepan T, Briscoe S, Hyland KA, Kang J, Khoruts A, et al. Induction of TGF- β 1 and TGF- β 1-dependent predominant Th17 differentiation by group A streptococcal infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:5937-42.
16. Greggi SLA. Avaliação quantitativa das citocinas IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 e do TGF- β , presentes na saliva de pacientes com periodontite, antes e após a submissão à psicoterapia: análise comparativa com pacientes controles. Bauru: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Bauru; 2012.
17. Packard RS, Libby P. Review: Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*. 2008;54:124-38.
18. Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMB, Minim VPR, Tringuela PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52:537-49.

19. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco EF. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J*. 2010;74:213-20.
20. Haidan A, Talay SR, Rohde M, Sriprakash KS, Currie BJ, Chhatwal GS. Pharyngeal carriage of group C and group G streptococci and acute rheumatic fever in an Aboriginal population. *Lancet*. 2000;356:1167-9.
21. Paul WE. *Fundamental immunology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
22. Coelho-Castello AAM, Trombone APF, Rocha CD, Lorenzi JCC. Resposta imune às doenças infecciosas. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2009;42:127-42.
23. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Diagnóstico microbiológico*. 5th ed. Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica Ltda; 2001.
24. Machado PRL, Carvalho L, Araújo MIA, Carvalho EM. Mecanismo de resposta imune às infecções. *An Bras Dermatol*. 2004;79:643-62.