

Diagnóstico de las faringitis estreptocócicas

Lurdes Matas^{a,c}, María Méndez^b, Carlos Rodrigo^b y Vicente Ausina^{a,d}

^aServicio de Microbiología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona. Barcelona. España.

^bServicio de Pediatría. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona. Barcelona. España.

^cCIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

^dCIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

La faringoamigdalitis es una infección muy frecuente en nuestro medio. Su etiología es múltiple, especialmente viral. El diagnóstico etiológico únicamente tiene interés en las faringoamigdalitis causadas por *Streptococcus pyogenes* o estreptococo beta hemolítico del grupo A, puesto que se deben tratar con antibiótico para evitar las complicaciones, especialmente la fiebre reumática. El diagnóstico se ha basado clásicamente en el aislamiento de la bacteria a partir del exudado faríngeo. No hay un método estandarizado para la realización de estos cultivos en cuanto al medio de aislamiento, la atmósfera de incubación o las pruebas mínimas de identificación que se deben realizar. Actualmente, en el mercado se dispone de múltiples reactivos que, por diferentes técnicas inmunológicas, permiten la detección del antígeno directamente en la muestra clínica. La mayoría de éstas presenta buenos valores de sensibilidad y de especificidad, aportando la ventaja de un resultado rápido, especialmente si se realiza en la misma consulta médica. Hay diferentes protocolos o estrategias para la atención de los pacientes con faringoamigdalitis. En cualquier caso, cada centro debe valorar el rendimiento de la técnica de detección de antígeno que se decida implementar, puesto que los resultados varían en función de las indicaciones y el cuidado en la obtención de la muestra.

Palabras clave: Faringoamigdalitis. *Streptococcus pyogenes*. Cultivo. Detección de antígenos. Métodos moleculares.

Diagnosis of streptococcal pharyngitides

Tonsillitis and pharyngitis are highly frequent infections in Spain with multiple causes, especially viruses. Etiologic

diagnosis of pharyngitis is only important in *Streptococcus pyogenes* or group A β -hemolytic streptococcal infections because antibiotic therapy is mandatory to prevent further complications, especially acute rheumatic fever. Diagnosis has classically been based on bacterial isolation from throat swabs. There are no standardized methods for this culture in terms of culture medium, incubation atmosphere or the identification tests to be performed. Currently, a large number of commercial reagents are available, which, through different immunological techniques, allow direct antigen detection in the clinical sample. Most of these products show good sensitivity and specificity values, with the added advantage of providing a rapid result, especially if they are performed at points of care. Many guidelines for the management of patients with pharyngitis and tonsillitis are available. Nevertheless, as antigen detection results can vary in each center according to the indications and the care taken in sample extraction, the method chosen should be evaluated before implementation.

Key words: Tonsillitis. Pharyngitis. *Streptococcus pyogenes*. Cultures. Antigen detection. Molecular techniques.

Concepto

La faringitis es una inflamación de la faringe y la zona amigdalilar adyacente. Amigdalitis es el término utilizado para la inflamación de las amígdalas faríngeas. Ambos términos son intercambiables y se utilizan indistintamente. La faringitis aguda es una de las enfermedades más frecuentes en la infancia y en los adultos jóvenes, causando hasta un 8% de las visitas médicas en los centros de salud. En la práctica pediátrica, la faringitis es la tercera causa más frecuente de consulta¹.

Aunque la mayoría de las amigdalitis son de etiología viral, la prescripción de un tratamiento antibiótico es una práctica habitual. Al ser una infección muy frecuente, esta práctica tiene un gran impacto en la cultura sanitaria de la población y en el uso de antibióticos, con consecuencias claramente negativas, como el aumento de resistencias bacterianas y la aparición de efectos secundarios, además de un mayor coste. Por ello es de gran im-

Correspondencia: Dra. L. Matas.
Servicio de Microbiología.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n.
08019 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: lmatas.germanstrias@gencat.cat

portancia realizar un diagnóstico etiológico para intentar prescribir los tratamientos antibióticos necesarios.

Etiología y epidemiología

La etiología de la faringitis aguda es diversa. La mayoría de veces el agente causal es un virus como, por ejemplo, adenovirus, rinovirus, virus respiratorio sincitial, virus influenza, virus parainfluenza, virus de Epstein-Barr, *Enterovirus* —especialmente *Coxsackie*—, *Coronavirus*, virus del herpes simple y citomegalovirus.

También puede estar causada por bacterias; en este caso el agente causal más frecuente es *Streptococcus pyogenes* o estreptococo beta hemolítico del grupo A (SGA). Otros estreptococos, como los del grupo C o del grupo G, también producen, aunque infrecuentemente, esta patología. Otras bacterias como *Arcanobacterium haemolyticum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Treponema pallidum* se relacionan excepcionalmente con la faringitis aguda¹.

La faringitis estreptocócica es una enfermedad leve y autolimitada, pero que puede tener complicaciones graves como la fiebre reumática². Sólo entre el 20 y el 30% de las faringitis en niños y, aproximadamente, el 10% de las faringitis en adultos están causadas por SGA. Se considera que en niños menores de 3 años la faringitis estreptocócica tiene una incidencia menor, de alrededor del 8%. Sin embargo, en un estudio realizado recientemente en Madrid en niños menores de 2 años se ha visto una incidencia de SGA del 12,6%; en este mismo estudio se aisló estreptococo beta hemolítico del grupo C en un 5,3% de los casos³.

Las faringitis estreptocócicas son más frecuentes desde finales de otoño hasta la primavera. El SGA se transmite por contacto directo con personas infectadas o colonizadas, a través de las gotas de saliva emitidas al toser, estornudar o simplemente hablar².

Presentación clínica

La presentación clínica es similar para todos los microorganismos implicados. Los síntomas más frecuentes son dolor de garganta, fiebre y malestar general, que pueden acompañarse de cefalea, dolor abdominal y vómitos^{1,2}.

La edad y las manifestaciones clínicas pueden ayudar a diferenciar entre una etiología viral y una bacteriana, puesto que la amigdalitis estreptocócica es muy infrecuente en niños menores de 3 años. En cuanto a la presentación clínica, la presencia de rinitis, tos, conjuntivitis, hepatoesplenomegalia o adenopatías generalizadas son propias de las amigdalitis virales, mientras que la presencia de exudado amigdalinar blanco-grisáceo sobre amígdalas aumentadas de tamaño, adenopatías cervicales, petequias en el paladar o exantema escarlatiniforme orientan hacia la amigdalitis estreptocócica^{1,2}.

Diagnóstico

El diagnóstico etiológico de la faringitis aguda se centra principalmente en la detección de *S. pyogenes*. La de-

tección de SGA justifica y obliga a la administración de tratamiento antibiótico específico, del cual se esperan algunos beneficios claros. En primer lugar, prevenir la fiebre reumática y las complicaciones supuradas, como los abscesos amigdalares o retrofaríngeo. La administración de antibióticos también consigue una recuperación más rápida del paciente y la erradicación de la bacteria en la faringe en 24 h, con el consiguiente acortamiento de la cadena de transmisión⁴.

El diagnóstico microbiológico de la faringitis estreptocócica se puede realizar mediante cultivo del exudado faríngeo o por detección de antígeno del SGA por técnicas inmunológicas, o de ácidos nucleicos por técnicas de biología molecular.

Obtención de la muestra

En las muestras destinadas a la búsqueda del agente etiológico o uno de sus componentes estructurales o metabólicos, la técnica de recogida es crucial y de capital importancia. Tanto es así, que se puede afirmar que, en el conjunto de las etapas del diagnóstico microbiológico, la obtención es el paso primordial y del que dependen todos los demás⁵.

En primer lugar debe haber una indicación clínica clara. Debemos realizar el estudio en todos los pacientes con clínica indicativa de faringitis estreptocócica. Ésta no es una tarea fácil, ya que incluso pediatras de considerable experiencia clínica, basándose únicamente en criterios clínicos, sólo identifican correctamente un 75% de los casos⁴.

También se debe tener en cuenta que la administración de antibióticos eficaces para SGA consigue su erradicación en 24 h y, por lo tanto, invalidarán indefectiblemente los resultados obtenidos en el cultivo y, probablemente, en la detección de antígeno. Debe obtenerse la muestra frotando el escobillón en la pared posterior de la faringe y en las amígdalas (idealmente la zona más hiperémica, pero sin exudado), evitando la contaminación de la muestra con saliva o con el resto de la mucosa oral, en la que abunda una variada flora comensal.

En cuanto a los sistemas de recogida, se utilizan habitualmente escobillones de alginato cálcico, de rayón o de dacrón. Para un óptimo mantenimiento de los microorganismos deben incluirse en medio de transporte. Cualquiera de las formulaciones habitualmente utilizadas es adecuada para el cultivo posterior⁶. Sin embargo, hay algunas publicaciones que señalan la incompatibilidad de algunos medios de transporte para las técnicas de detección de antígeno⁷.

Cultivo de exudado faríngeo para la detección del SGA

Desde los trabajos de Breese en 1954⁸, en que se establece el cultivo de muestra faríngea en medio de agar sangre de carnero (ASC), no hay un procedimiento estandarizado y consensuado para la detección por cultivo del SGA. Las variaciones comprenden el medio de cultivo, la realización de un enriquecimiento previo, el tiempo y la atmósfera de incubación o, simplemente, el número de escobillones recogidos. También se han descrito discordancias del orden del 5-10% cuando se realizan cultivos duplicados. Además, también hay controversia acerca del significado clínico del hallazgo de un número limitado de colonias de SGA en el cultivo⁴.

Medio de cultivo

No hay recomendaciones específicas en cuanto a la formulación base del medio que debe utilizarse. Cualquier medio base rico, como el agar Columbia, agar Brucella, agar tripticasa-soja o agar GC, puede ser adecuado. Lo que sí parece de interés es que la sangre utilizada sea de carnero y no de otros animales, puesto que así se consigue evitar el crecimiento de especies de *Haemophilus* que son beta-hemolíticas y que pueden causar confusión. También se recomienda que, una vez se haya realizado la siembra por agotamiento en la superficie del agar sangre, se realicen varias punzadas con la misma asa bacteriológica en un área sin estrías de agotamiento. Con ello se consigue, en la zona subsuperficial, potenciar la actividad hemolítica de la hemolisina, tanto la estable al oxígeno como la que es lábil a este gas. Otro factor importante para la adecuada observación de la hemólisis es que el medio no contenga una elevada concentración de D-glucosa u otros azúcares, puesto que se inhibiría la producción de hemolisinas. Por último, se han formulado medios con cotrimoxazol, antibiótico al que es intrínsecamente resistente el SGA. Si bien puede ser interesante seleccionar *S. pyogenes*, otros microorganismos como los estreptococos del grupo C o del grupo G pueden tener dificultades para crecer bien en este medio^{6,9}.

Atmósfera y tiempo de incubación

Se recomienda incubar en atmósfera convencional a 35-37 °C durante 18-24 h, reincubando hasta las 48 h los cultivos negativos. A pesar de que la incubación en atmósfera enriquecida con 5% de CO₂ favorece la recuperación de otras especies de estreptococos beta-hemolíticos y de *Arcanobacterium*, no se recomienda su uso ya que el sobrecrecimiento bacteriano de la flora habitual dificulta la detección del SGA. También hay consenso en que la incubación en atmósfera anaerobia no aporta ventaja ninguna⁹.

Procedimiento de enriquecimiento

En algunos estudios se ha realizado la siembra en medio de líquido de Todd-Hewitt para aumentar la recuperación del SGA. Así, tanto Harbeck et al¹⁰ como Daly et al¹¹ consiguen un incremento de los aislamientos entre el 21 y el 28%, respectivamente.

Pruebas de identificación

Las colonias beta-hemolíticas se identifican como estreptococos basándose en la ausencia de producción de oxígeno a partir de agua oxigenada al 3% (prueba de la catalasa negativa) y la observación de cocos grampositivos con formación de cadenas en la tinción de Gram. Posteriormente, se debe estudiar la sensibilidad a la bacitracina en discos de 0,04 U tras resiembra en medio de ASC, donde cualquier halo de inhibición se considera valorable. El 95% de los SGA son sensibles a la bacitracina, pero debe tenerse en cuenta que, aproximadamente, un 5% de los estreptococos beta-hemolíticos de otros grupos también son sensibles a este antibiótico. Por ello se recomienda estudiar también la sensibilidad al cotrimoxazol (discos con 1,25 µg de trimetoprima más 23,75 µg de sulfametoxazol) al cual únicamente son resistentes los estreptococos de los grupos A o B. Además, se puede realizar una prueba de PYR (detección de pirrolidoniol

aminopeptidasa) ya que, de los estreptococos beta-hemolíticos, únicamente *S. pyogenes* produce una reacción positiva. Finalmente, se debe realizar la detección del antígeno de grupo específico (carbohidrato C), para lo cual hay en el mercado numerosos reactivos de excelente rendimiento^{6,9}.

Valoración de los resultados

El aislamiento de SGA en exudado faríngeo no permite, en principio, diferenciar entre colonización e infección. Hasta un 20% de los niños menores de 5 años son portadores asintomáticos de SGA¹. Para facilitar la interpretación, se recomienda expresar los resultados del cultivo de forma semicuantitativa, indicando si se aíslan escasas, algunas o abundantes colonias, en función de si se obtiene crecimiento en la primera estría de agotamiento (escasas), hasta la segunda (algunas) o hasta la tercera o cuarta estría de agotamiento (abundantes)⁹.

Estudio de sensibilidad in vitro

S. pyogenes sigue presentando una excelente sensibilidad a la penicilina, y éste es el antibiótico de elección para el tratamiento de cualquier infección causada por este microorganismo. En este sentido, no estaría indicado el estudio de sensibilidad *in vitro*. Sin embargo, para los pacientes alérgicos a la penicilina se recomienda el uso de macrólidos y, en este grupo de antibióticos, es necesario conocer el estado y la evolución de las resistencias en cada zona geográfica. En nuestro país, en un estudio multicéntrico publicado en el año 2005¹², se constatan tasas de resistencia a la eritromicina del 24,3%, si bien los mismos autores calculan que la tasa real sería, más bien, del 33,2% (compensando las aportaciones de los diferentes centros). El 86% de estas resistencias corresponde al fenotipo M, que mantiene la sensibilidad a los macrólidos con núcleo de 16 átomos, y a la clindamicina.

Detección de antígeno de estreptococo beta-hemolítico del grupo A

La principal ventaja de las técnicas de detección de antígeno es su rapidez. Generalmente, se debe realizar una extracción con un compuesto ácido para solubilizar los carbohidratos de la pared celular antes de llevar a cabo la reacción inmunológica específica para el grupo A.

En el mercado actual hay múltiples reactivos que aplican diferentes técnicas inmunológicas, como la aglutinación de partículas de látex, prácticamente en desuso por su baja sensibilidad, el enzimoimmunoanálisis, la inmunocromatografía o el inmunoensayo-óptico^{4,9,13}.

Hay multitud de estudios que comparan la sensibilidad y especificidad de los diferentes reactivos de detección de antígeno de SGA. Para la comparación, se refieren siempre al cultivo en ASC, de modo que el primer problema que se plantea es que el cultivo para la detección se realiza con múltiples variantes, por lo que el patrón con qué comparar es variable. De todos modos, la mayoría de pruebas actualmente disponibles tiene una elevada especificidad que se sitúa alrededor del 95%, mientras que la sensibilidad puede variar entre el 70 y el 90%. En función de estos datos, algunos protocolos recomiendan practicar un cultivo a los pacientes con detección antigénica negativa.

Según Gerber y Shulman⁴, hay diversas situaciones que explican los resultados discordantes entre las téc-

nicas de detección antigénica y el cultivo para SGA. La presencia de una bacteria comensal como *Streptococcus milleri*, que expresa antígeno A y que en el cultivo no presenta hemólisis o es alfa hemolítica, puede dar lugar a resultados falsamente positivos de la detección de antígeno. Por otro lado, están los SGA dependientes de la nutrición o no hemolíticos que no se recuperan en el cultivo en ASC; en este caso se consideraría, erróneamente, un falso positivo de la detección de antígeno cuando, en realidad, el resultado es correcto. Por último, hay que recordar que los estreptococos beta hemolíticos de los grupos C y G pueden mostrarse sensibles a la bacitracina y, si la identificación no incluye alguna otra prueba discriminativa (PYR, sensibilidad al cotrimoxazol o aglutinación de grupo de Lancefield), consideraríamos este resultado, erróneamente, un falso negativo para prueba de antígeno. Ninguna de estas tres situaciones es muy frecuente.

Otro factor de variación es la realización de la prueba de detección de antígeno en la misma consulta del pediatra o en el laboratorio de microbiología. La realización en la consulta condiciona la inmediatez en el resultado, facilitando la toma de decisiones rápidas en cuanto a tratamiento. Cuando dicha prueba se realiza en el laboratorio, se asegura el cumplimiento estricto del procedimiento y se aporta la experiencia técnica del personal entrenado.

Técnicas de biología molecular

Desde principios de los años noventa se han ido comercializando algunos métodos de biología molecular para la detección del SGA. Diversos estudios han mostrado que, comparadas con el cultivo, estas técnicas tienen una sensibilidad que varía entre el 86 y el 94% y una especificidad del 95 al 100%. Su elevado coste, el hecho de que su tiempo de realización aproximado sea de 90 a 120 min, la necesidad de disponer de un instrumental también costoso y, sobre todo, la constatación de que no suponen una clara mejora a las técnicas de detección antigénica, son los principales factores que han impedido su introducción en la práctica diagnóstica habitual de los laboratorios clínicos⁴.

¿Cuándo se debe practicar estudio microbiológico?

Debería realizarse estudio microbiológico siempre que se sospeche una amigdalitis estreptocócica: paciente mayor de 2 años con manifestaciones clínicas y sistémicas compatibles. Así, por ejemplo, la Academia Americana de Medicina de Familia, los CDC y la Sociedad Americana de Medicina Interna recomiendan realizar estudios ante la presencia de los criterios de Centor: fiebre > 38,5 °C, exudado amigdalár, adenopatía laterocervical anterior y ausencia de catarro¹⁴. Si hay 2 o más criterios, debe estudiarse la presencia de *S. pyogenes*. Si no hay criterios, o sólo uno, no es necesario practicar la prueba.

La realización de pruebas microbiológicas indiscriminadamente a todos los pacientes que presentan algún síntoma faríngeo (odinofagia sin fiebre, eritema, etc.) disminuye claramente el valor predictivo positivo de cualquiera que realicemos, al detectar pruebas positivas en pacientes portadores asintomáticos.

Decisión clínica para el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis

Diversos estudios han evaluado la relación coste-eficacia de diferentes estrategias de diagnóstico y tratamiento de la amigdalitis¹⁵⁻¹⁸:

– *Primera estrategia.* Tratar a todos los pacientes con amigdalitis aguda, sin realizar pruebas diagnósticas. De esta forma, se tratará un 70-90% de pacientes que no presentan amigdalitis estreptocócica, con los consecuentes efectos secundarios que comporta.

– *Segunda estrategia.* Observación de todos los pacientes con amigdalitis, no tratar ni practicar pruebas diagnósticas. Los riesgos asociados al uso de antibióticos desaparecen, la mejoría clínica sólo se retrasa 1 o 2 días en las amigdalitis estreptocócicas, y la gran mayoría de los casos se va a resolver sin complicaciones. Esta estrategia es la recomendada por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network¹⁹.

– *Tercera estrategia.* Realizar prueba de detección antigénica rápida y tratar con antibióticos los casos positivos^{20,21}. Según la sensibilidad de la prueba que se realice puede haber algún falso negativo que no reciba tratamiento. Por ello, es importante que cada centro valide la prueba de diagnóstico rápido que utiliza, ya que la sensibilidad de una misma prueba comercial varía en diferentes centros, según diversas variables: el personal que obtiene la muestra, según si se ha de transportar o no, y si se procesa en la consulta o en el laboratorio. Con esta estrategia sólo se diagnosticarán las amigdalitis bacterianas causadas por *S. pyogenes*, y las otras bacterias más infrecuentes no recibirán tratamiento. Desde el punto de vista clínico esto no es muy relevante, ya que se trata de pocos casos y, además, estas otras bacterias más infrecuentes no tienen capacidad para desarrollar la fiebre reumática, cuya prevención es el principal objetivo del tratamiento.

– *Cuarta estrategia.* Realizar cultivo en todos los casos de amigdalitis aguda y tratar los que presenten resultado positivo. En este caso, el inicio del tratamiento se demora y obliga a realizar un contacto telefónico u otra visita para dar tratamiento en los casos que se requiera.

– *Quinta estrategia.* Realizar una prueba de detección rápida, tratar los casos positivos y realizar cultivo en los casos negativos. Esta estrategia, recomendada en el *Reed Book* de la Academia Americana de Pediatría, obliga a realizar 2 pruebas diagnósticas en los casos de amigdalitis no estreptocócica, lo que supone cerca del 70-90% de los casos.

En un estudio realizado en Estados Unidos por Webb et al²², se analizaron 30.000 pacientes con faringoamigdalitis en 2 períodos de 2 años cada uno: en el primer período se trataron sólo los pacientes con cultivo positivo, y en el segundo se trataron sólo los pacientes con prueba de detección rápida positiva sin realizar cultivo, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de complicaciones supuradas y no supuradas entre los 2 períodos.

Tanto la Academia Americana de Pediatría como la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomiendan una de las últimas tres estrategias. Además los análisis de coste-eficacia son más favorables para la tercera o la cuarta estrategia.

Conclusiones

La amigdalitis aguda es una infección muy frecuente, que sólo requiere tratamiento antibiótico en el 10-30% de los casos, y para la que se dispone de unas pruebas de diagnóstico etiológico fáciles de realizar. Hay consenso entre los expertos internacionales acerca de la necesidad de realizar un diagnóstico microbiológico y administrar tratamiento antibiótico sólo cuando sea preciso.

Desde el punto de vista práctico, en nuestro medio, parece más fácil en la mayoría de los centros la realización de una prueba de detección antigénica rápida que la realización de un cultivo y contacto posterior con los pacientes cuando se disponga del resultado. Aunque las pruebas de detección antigénica rápidas pueden tener una sensibilidad variable, múltiples estudios han comprobado la utilidad de estas pruebas hasta el punto de considerar innecesario el cultivo en los casos negativos. De todas formas cada centro debe validar la sensibilidad de la técnica de detección antigénica que utiliza para valorar si es necesario o no realizar cultivo en los pacientes con prueba de detección rápida negativa.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Pérez Trallero E, Vicente Anza D. Infecciones de las vías respiratorias superiores. En: Ausina V, Moreno S, editores. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 1.^ª ed. Madrid: Panamericana; 2006. p. 1201-8.
- Fernández ML, de la Rosa M. Infecciones estreptocócicas. En: Ausina V, Moreno S, editores. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 1.^ª ed. Madrid: Panamericana; 2006. p. 261-2.
- Peñalba AC, Riaño B, Marañón R, Mínguez C, Vázquez P, Guerrero MM, et al. Incidencia de faringitis estreptocócica. *Anal Pediatr (Barc)*. 2007;67:220-4.
- Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:571-80.
- Matas L, Alonso-Tarrés C, Echevarría JM. Diagnóstico de las enfermedades infecciosas. En: Ausina V, Moreno S, editores. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 1.^ª ed. Madrid: Panamericana; 2006. p. 53-70.
- Prats G. *Microbiología clínica*. 1.^ª ed. Madrid: Panamericana. 2005.
- Forward KR, Haldane D, Webster D, Mills C, Brine C, Aylward D. A comparison between the Strep A rapid test device and conventional culture for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2006;17:221-3.
- Breese BB, Disney FA. The accuracy of diagnosis of beta streptococcal infections on clinical grounds. *J Pediatr*. 1954;44:670-3.
- Waites KB, Saubolle MA, Talkington DF, Moser SA, Baselski V, Sharp SE. Laboratory diagnosis of upper respiratory tract infections. Washington DC: Cummittech 10A, ASM Press; 2005.
- Harbeck RJ, Teague J, Crossen GR, Maul DM, Childers PL. Novel, rapid optical immunoassay technique for detection of group A streptococci from pharyngeal specimens: comparison with standard culture methods. *J Clin Microbiol*. 1993;31:839-44.
- Daly JA, Korgenski EK, Munson AC, Llausas-Magana E. Optical immunoassay for streptococcal pharyngitis: evaluation of accuracy with routine and mucoid strains associated with acute rheumatic fever outbreak in the intermountain area of the United States. *J Clin Microbiol*. 1994;32:531-2.
- Pérez Trallero E, García de la Fuente C, García Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal Rè R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, co-resistance and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1965-72.
- Ehrlich TP, Schwartz RH, Wientzen R, Thorne MM. Comparison of an immunochromatographic method for rapid identification of group A streptococcal antigen with culture method. *Arch Fam Med*. 1993;2:866-9.
- Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HB, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*. 1981;1:239-46.
- Van Howe RS, Kusnier LP. Diagnosis and management of pharyngitis in a pediatric population based on cost-effectiveness and projected health outcomes. *Pediatrics*. 2006;117:609-19.
- Armengol CE, Schlager TA, Hendley JO. Sensitivity of a rapid antigen detection test for group A streptococci in a private paediatric office setting: answering the Red Book's request for validation. *Pediatrics*. 2004;113:924-6.
- Tsevat J, Kotagal UR. Management of sore throats in children. A cost-effectiveness analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153:681-8.
- Singh S, Dolan JG, Centor RM. Optimal management of adults with pharyngitis - a multi-criteria decision analysis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2006;6:14.
- Scottish Intercollegiate guidelines Network (SIGN). Management of sore throat and indications for tonsillectomy; 1999. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign34.pdf>
- Contessotto C, Cámara M, Avilés MJ, Ojeda JM, Cascales I, Rodríguez F. Empleo racional de los antibióticos en pediatría: impacto de la aplicación de un test rápido de detección de estreptococo beta-hemolítico del grupo A en la faringoamigdalitis aguda. *An Esp Pediatr*. 2000;5:212-9.
- Araujo BC, Filho A, Imamura R, Ubirajara L, Akira F. Role of rapid antigen detection test for the diagnosis of group A beta-hemolytic streptococcus in patients with pharyngotonsillitis. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2005;71:168-71.
- Webb KH, Needham CA, Kurtz SR. Use of high sensitivity rapid strep test without culture confirmation of negative results: 2 years' experience. *J Fam Pract*. 2000;49:34-8.