

# Adecuación del tratamiento de la faringoamigdalitis aguda a la evidencia científica

C. Ochoa Sangrador<sup>a</sup>, M. Vilela Fernández<sup>b</sup>, M. Cueto Baelo<sup>c</sup>, J.M.<sup>a</sup> Eiros Bouza<sup>c</sup>, L. Inglada Galiana<sup>d</sup> y el Grupo Español de Estudio de los Tratamientos Antibióticos

Servicios de Pediatría. <sup>a</sup>Hospital Virgen de la Concha (Zamora), <sup>b</sup>Hospital Xeral-Cies, Vigo (Pontevedra), <sup>c</sup>Hospital Clínico Universitario (Valladolid) y <sup>d</sup>Hospital de Medina del Campo (Valladolid). España.

## Objetivos

Analizar la idoneidad de los hábitos de prescripción de antibióticos en los pacientes pediátricos diagnosticados de faringoamigdalitis aguda.

## Métodos

Estudio descriptivo de una serie de pacientes pediátricos diagnosticados de faringoamigdalitis aguda en los servicios de urgencias de 11 hospitales españoles. Estudio de idoneidad mediante la elaboración de estándares de referencia de uso apropiado y comparación de los datos del estudio descriptivo con tales estándares.

## Resultados

Se revisan 1.716 casos diagnosticados de faringoamigdalitis aguda. En el 80,9% de ellas se prescribieron antibióticos, en su mayoría siguiendo criterios empíricos. Los antibióticos más empleados fueron: amoxicilina (36,0%), amoxicilina-ácido clavulánico (22,5%), cefixima (6,6%), azitromicina (5,8%) y cefuroxíma (5,2%). El 39,5% correspondían a menores de 3 años, de los que el 75,9% recibieron tratamiento empírico. El 22,8% de las prescripciones se clasificaron como de primera elección, el 22,4% de uso alternativo y el 54,8% inapropiadas.

## Conclusiones

En la mayoría de las faringoamigdalitis se prescribió tratamiento antibiótico y en casi todos los casos se hizo de forma empírica. Además de la prescripción de antibióticos, en una proporción muy superior a la prevista de amigdalitis bacterianas, en un número no despreciable de casos se indicaron otros antibióticos diferentes a los considerados idóneos para esta enfermedad.

## Palabras clave:

*Faringitis. Amigdalitis. Antibióticos. Patrones de práctica médica. Calidad asistencial. Medicina basada en la evidencia.*

## APPROPRIATENESS OF TREATMENT OF ACUTE PHARYNGOTONSILLITIS ACCORDING TO THE SCIENTIFIC EVIDENCE

### Objective

To evaluate the appropriateness of antibiotic prescriptions in children with acute pharyngotonsillitis.

### Methods

A descriptive study was performed in a series of pediatric patients diagnosed with acute pharyngotonsillitis in the emergency rooms of 11 Spanish hospitals. The appropriateness of antibiotic prescriptions was assessed by comparing our clinical practice in the use of antibiotics for pharyngotonsillitis with consensus guidelines developed for this study.

### Results

We collected data from 1716 patients with acute pharyngotonsillitis. Antibiotics were prescribed in 80.9%, mainly according to empirical criteria. The most commonly used antibiotics were amoxicillin (36%), amoxicillin-clavulanate (22.5%), cefixime (6.6%), azithromycin (5.8%) and cefuroxime (5.2%). A total of 39.5% of the patients were aged less than 3 years, of which 75.9% were treated empirically. Of the prescribed treatments, 22.8% were considered as the treatment of choice; 22.4% as alternatives and 54.8% as inappropriate.

### Conclusions

Antibiotic treatment was prescribed in most of the cases of pharyngotonsillitis and nearly always according to empirical criteria. The number of antibiotic prescriptions was far higher than the expected cases of bacterial pharyngotonsillitis and, in many cases, the antibiotic prescriptions were inappropriate.

**Correspondencia:** Dr. C. Ochoa Sangrador.  
Unidad de Investigación. Hospital Virgen de la Concha.  
Avda. Requejo, 35. 49029 Zamora. España.  
Correo electrónico: cochoas@meditex.es

Recibido en febrero de 2003.  
Aceptado para su publicación en marzo de 2003.

**Key words:**

***Pharyngitis. Tonsillitis. Antibiotics. Physician practice patterns. Health care quality assurance. Evidence-Based Medicine.***

**INTRODUCCIÓN**

La faringoamigdalitis aguda es una de las enfermedades más frecuentes en la infancia, motiva numerosas consultas médicas y ocasiona una gran parte de las prescripciones antibióticas en la edad pediátrica<sup>1</sup>. Aunque la mayoría de las faringoamigdalitis son de etiología viral<sup>2</sup>, las faringoamigdalitis causadas por estreptococo del grupo A son las que requieren una atención especial por las implicaciones prácticas que conlleva su diagnóstico y tratamiento. Generalmente, se recomienda el tratamiento antibiótico en las faringoamigdalitis agudas estreptocócicas, fundamentalmente para prevenir sus complicaciones, pero también para acortar su curso clínico y contagiosidad<sup>3-7</sup>. Si se tiene en cuenta que éstas sólo representan un pequeño porcentaje de todas las faringoamigdalitis<sup>8-11</sup>, se comprenderá la gran importancia de realizar un diagnóstico etiológico certero para no utilizar innecesariamente antibióticos en el resto, con consecuencias negativas como emergencia de bacterias resistentes, alergias, intolerancias e incremento de costes<sup>12,13</sup>.

Aunque en muchas ocasiones sería factible llegar a un diagnóstico microbiológico mediante cultivo o determinación directa de antígenos bacterianos o virales, en la mayoría de los casos la elección del antibiótico se realiza de forma empírica, bien por no disponer de técnicas rápidas de detección antigénica, bien por el coste y retraso diagnóstico que conllevan los cultivos faríngeos. La elección del tratamiento antibiótico por parte de los médicos se basa en un diagnóstico de presunción, en el que tiene lugar una particular interpretación de datos clínicos y epidemiológicos<sup>14-16</sup> y sobre el que en muchas ocasiones influye la presión familiar<sup>17</sup> y el uso previo de antibióticos.

Con el objetivo de conocer la idoneidad en el manejo de las faringoamigdalitis agudas en nuestro medio, se analizó una muestra de pacientes pediátricos diagnosticados de infección respiratoria aguda en los servicios de urgencias de una serie de hospitales de diferentes áreas de España, contrastando los tratamientos realizados con distintos estándares de referencia.

**MÉTODOS**

Se realizó un estudio multicéntrico prospectivo descriptivo de las infecciones respiratorias agudas en la infancia en las salas de urgencias hospitalarias. La población de estudio estaba constituida por los pacientes pediátricos (0-18 años de edad) atendidos durante 6 meses (de enero a junio de 1997), en los servicios de urgencias de 11 hospitales españoles (Hospital La Paz de Madrid, Hospital

Vall d'Hebron de Barcelona, Hospital Dr. Peset de Valencia, Hospital Xeral-Ciés de Vigo, Hospital Cabueñes de Gijón, Hospital Marqués de Valdecilla de Santander, Hospital Virgen de la Concha de Zamora, Hospital General de Soria, Hospital General Básico de Ronda, Hospital de Medina del Campo y Hospital Clínico Universitario de Valladolid). Los resultados globales de este estudio se han presentado previamente<sup>18</sup>, analizando en este trabajo los pacientes diagnosticados de faringoamigdalitis aguda.

El cálculo del tamaño muestral se realizó con Epiinfo 6.04, para obtener una precisión de  $\pm 4\%$  (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]) en la estimación del porcentaje de idoneidad en faringoamigdalitis aguda (tamaño 600); muestras mayores permitirían análisis por subgrupos. Se realizó un muestreo aleatorio por conglomerados (un *cluster*: todas las infecciones respiratorias agudas de cada día), utilizando como unidad de muestreo todos los días de los 6 meses y seleccionando de forma aleatoria 30 días con números aleatorios generados por ordenador.

Un médico, ajeno a la asistencia de cada sala de urgencias, cumplimentó una ficha por cada paciente diagnosticado en la que se recogían: edad, sexo, antecedentes personales de alergia a medicamentos y de comorbilidad, diagnóstico (codificado según la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-9 MC), tratamiento antibiótico y su vía de administración, tratamiento antibiótico previo, ingreso hospitalario o alta ambulatoria y tipo de médico prescriptor (pediatra, residente, otros).

Se realizó una revisión de la bibliografía nacional e internacional sobre el tratamiento de las faringoamigdalitis, su eficacia (basada en ensayos clínicos), coste, efectividad y seguridad, así como de la situación epidemiológica en España de las bacterias patógenas respiratorias y de sus patrones de sensibilidad. La información recogida se resumió y estructuró en un documento<sup>19</sup>, planteándose preguntas concretas, para ser discutidas y contestadas por un panel de expertos.

Siguiendo la metodología de la Conferencia de Consenso de los National Institutes of Health de Estados Unidos<sup>20</sup>, se reunió a un grupo de expertos que emitió recomendaciones sobre los antibióticos que debían ser considerados de primera elección, de uso alternativo y de uso inapropiado para las faringoamigdalitis agudas. Las recomendaciones se clasificaron basándose en un sistema de jerarquización de la evidencia científica como evidencia A (evidencia científica bien demostrada basada en ensayos clínicos controlados), evidencia B (sugerida por estudios no controlados o realizados en población diferente; asimismo, información epidemiológica sobre microorganismos causantes y sobre resistencias) o evidencia C (basada en la opinión de expertos)<sup>21</sup>. Siguiendo las recomendaciones del grupo de expertos se categorizaron las prescripciones en función de su adecuación a los criterios de idoneidad elaborados (tabla 1)<sup>19</sup>.

TABLA 1. Criterios de idoneidad en la prescripción antibiótica y grado de evidencia de cada recomendación entre paréntesis

Faringoamigdalitis	Primera elección	Alternativas
Infección por <i>Streptococcus pyogenes</i> confirmada* o probable	Penicilina V oral (A) Penicilina benzatina IM (A) Alérgicos a betalactámicos: Josamicina (C) Miocamicina (C) Eritromicina (C)***	Amoxicilina (C) Ampicilina (C)  Otros macrólidos (C) Clindamicina (C)
Infección por <i>S. pyogenes</i> poco probable**	No antibióticos (B)	
Fracasos bacteriológicos	Amoxicilina-ácido clavulánico (C) Cefalosporina oral de segunda generación (C)	Clindamicina (C)

\*Se recomienda estudio microbiológico (cultivo o prueba rápida) en todas las faringoamigdalitis en las que sospecha infección por *S. pyogenes*, sobre todo en niños con clínica dudosa, alergia a la penicilina, antecedentes de infecciones recurrentes o fiebre reumática, antecedentes de complicaciones supuradas por infección amigdal y cuando se sospecha difteria.

\*\*Menores de 3 años o sin signos clinicoepidemiológicos de infección estreptocócica.

\*\*\*En áreas con altos porcentajes de resistencia a eritromicina, su uso empírico estaría desaconsejado. Algunos de los hospitales involucrados en el estudio presentan en el momento actual porcentajes de resistencia superiores al 30%.

Asimismo se recopilaron otras guías de práctica clínica y recomendaciones institucionales relacionadas con el tratamiento de la faringoamigdalitis aguda, para poder contrastar los criterios de idoneidad de nuestras recomendaciones<sup>3-7,22</sup> (tabla 2).

Para evitar heterogeneidad en la prescripción ligada a la existencia de inmunodeficiencias se excluyeron en el análisis de idoneidad todos los pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o tratamiento inmunosupresor).

### Análisis estadístico

Se cuantificaron las frecuencias de idoneidad, uso alternativo y uso inapropiado, tanto globales como por hospitales. Se estimó la variabilidad en la idoneidad de la prescripción por hospitales y en función de otras covariables mediante prueba de la chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y pruebas exactas. Los porcentajes globales ponderados de idoneidad y uso inapropiado se calcularon con sus IC 95%, siguiendo modelos de efectos aleatorios<sup>23</sup>.

Finalmente se realizó un análisis ajustado por hospitales de la contribución a la idoneidad de las variables de ingreso, alergia a betalactámicos, médico prescriptor, antibioticoterapia previa y grupo de edad. Se utilizó como técnica de ajuste una regresión logística múltiple no condicional, empleando una estrategia de modelización "hacia delante", considerando los cambios en el cociente de verosimilitudes.

### RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 6.249 infecciones respiratorias agudas, que constituyeron el 20,71% (IC 95%, 20,25-21,18) de todas las urgencias médicas atendidas. En el presente estudio se analizaron los 1.716 casos diagnosticados de faringoamigdalitis aguda. En la tabla 3 se recoge el análisis de frecuencias global de las principales características de la muestra.

En el 81,5% de todas las faringoamigdalitis agudas se prescribió algún antibiótico, con grandes diferencias entre centros participantes (límites, 68,1-98,2%). En la tabla 4 se especifican las prescripciones globalmente más frecuentes y por grupos de edad e ingreso. Los antibióticos más empleados fueron amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, penicilina y azitromicina.

Las preferencias por unos u otros antibióticos variaron de manera significativa entre hospitales ( $p < 0,0001$ ). El rango en el que se situaron los porcentajes de prescripción de los distintos hospitales fue del 7,7 al 63,3% para amoxicilina, del 5,9 al 36,2% para amoxicilina-ácido clavulánico, del 0 al 15,4% para cefuroxima, del 0 al 14,6% para penicilina y del 0 al 18,5% para azitromicina.

Casi todas las prescripciones fueron empíricas; tan sólo en 9 casos (0,5%) se realizaron cultivos faríngeos o pruebas de diagnóstico rápido. La mayoría de las prescripciones se efectuaron por vía oral (96,5%), 40 (2,9%) por vía intramuscular y ocho por vía intravenosa (0,6%). El 77,8% de las prescripciones se realizaron en pacientes sin antibioticoterapia previa, el resto en pacientes que tomaban algún antibiótico. Entre éstos, se optó por mantener el mismo tratamiento en el 63,7%, por cambiarlo en el 26% y por retirarlo en el 10,1%.

Tras comprobar la adecuación de cada prescripción antibiótica a las recomendaciones de la Conferencia de Consenso, se clasificaron todas ellas en prescripciones de primera elección, alternativas o inadecuadas. La proporción de prescripción apropiada fue del 45,2% (primera elección, 22,8%; uso alternativo, 22,4%), mientras que fue inadecuada en el 54,8%. La heterogeneidad de la idoneidad entre hospitales resultó altamente significativa ( $p < 0,0001$ ). Los porcentajes de idoneidad por hospitales se presentan en la tabla 5.

Se encontraron diferencias significativas en el grado de idoneidad de las prescripciones en función de la edad del paciente, el tipo de médico prescriptor, el antecedente de

**TABLA 2. Recomendaciones institucionales y guías de práctica clínica para el tratamiento de la faringoamigdalitis aguda en niños**

Guía (año)	Diagnóstico (faringoamigdalitis por SBHGA)	Tratamiento antibiótico
Infectious Diseases Society of America (IDSA) <sup>3,*</sup>	Valoración inicial clinicoepidemiológica Uso selectivo de cultivo faríngeo o prueba rápida (casos dudosos o sugerentes de SBHGA) Hacer cultivo si prueba rápida negativa Prueba rápida útil en servicios de urgencia	Antibiótico empírico si alta probabilidad de SBHGA. Suspender si prueba diagnóstica negativa Primera elección: penicilina (10 días oral o benzatina) Alternativa: amoxicilina Alérgicos a penicilina: eritromicina. Si alergia no mediada por IgE: cefalosporinas de primera generación
University of Michigan <sup>4</sup>	Valoración inicial clinicoepidemiológica (uso de una escala simple de puntuación) Uso selectivo de cultivo faríngeo (sólo casos dudosos o sugerentes de SBHGA) Reservar la prueba rápida para casos con alta probabilidad de SBHGA	Antibiótico si prueba diagnóstica positiva o paciente de alto riesgo (antecedente o contacto familiar de fiebre reumática) Primera elección: amoxicilina (en adultos penicilina) Alternativas: cefixima, cefuroxima, cefalexina, clindamicina, cefprozil, cefadroxilo Alérgicos a penicilina: eritromicina o cefalexina
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) <sup>5,**</sup>	Valoración inicial clinicoepidemiológica (en < 3 años es muy rara la faringoamigdalitis por SBHGA) Uso selectivo de prueba rápida (casos dudosos o sugerentes de SBHGA) Hacer cultivo si prueba rápida negativa	Antibiótico si prueba diagnóstica positiva Desaconsejan antibioticoterapia empírica Primera elección: penicilina Alérgicos a penicilina: eritromicina. Si no hubo anafilaxia: cefalexina
Scottish Intercollegiate Guidelines Network <sup>22</sup>	Criterios clínicos poco válidos No recomiendan el uso rutinario de cultivo ni de prueba rápida (alta prevalencia de portadores de SBHGA)	Desaconsejan el tratamiento antibiótico En casos graves: penicilina
Alberta Medical Association <sup>6</sup>	En < 3 años es muy rara la faringoamigdalitis por SBHGA Realizar cultivo faríngeo (excepto casos baja probabilidad; ≤ 1 síntoma-signo de SBHGA) No recomiendan la prueba rápida	Retrasar la antibioticoterapia puede tener ventajas Primera elección: penicilina V en 2-3 dosis diarias Alérgicos a penicilina: eritromicina o clindamicina No deberían usarse cefalosporinas
American Academy of Pediatrics-Centers for Disease Control and Prevention <sup>7</sup>	Clínica poco válida. Escalas sólo útiles en casos con baja probabilidad de SBHGA Diagnóstico de SBHGA debe basarse en prueba diagnóstica (preferible cultivo) Realizar cultivo si prueba rápida negativa	Sólo tratar casos confirmados Primera elección: penicilina. Alternativa: amoxicilina Desaconsejan el uso de cefalosporina Alérgicos a penicilina: valorar resistencia local a eritromicina. No usar claritromicina ni azitromicina

Aproximación diagnóstica para la identificación de las faringoamigdalitis por estreptococo beta hemolítico del grupo A (SBHGA). Recomendaciones de tratamiento antibiótico empírico o específico.

\*La IDSA recomienda para recurrencias con infección por SBHGA probada clindamicina, amoxicilina-ácido clavulánico, o penicilina benzatina (con o sin rifampicina).

\*\*El ICSI recomienda en recurrencias y fracasos (persistencia de SBHGA y clínica sugerente) tratamiento erradicador con: eritromicina, cefalexina, clindamicina o amoxicilina-ácido clavulánico.

alergia a betalactámicos, el ingreso hospitalario y la existencia de antibioticoterapia previa (tabla 6). Ajustando el análisis por hospitales, mediante regresión logística no condicional múltiple, todas las variables mantuvieron su significación excepto la variable tipo de médico prescriptor.

## DISCUSIÓN

Los criterios de evaluación de la idoneidad del tratamiento de las faringoamigdalitis, deben sustentarse en la

evidencia científica existente. Ésta se obtiene principalmente de los resultados de ensayos clínicos sobre tratamiento, pero también de la información generada en estudios sobre etiología, clínica y diagnóstico. La evidencia disponible debe analizarse de forma crítica e integrarse en el contexto de nuestra práctica clínica.

La mayoría de las faringoamigdalitis están producidas por diversos virus, como adenovirus, Epstein-Barr, Coxsackie, rinovirus, coronavirus, influenza y parainfluenza,

y no precisan por lo tanto tratamiento antibiótico<sup>2</sup>. Entre las faringoamigdalitis de etiología bacteriana, el principal agente causal es *Streptococcus pyogenes* (estreptococo beta-hemolítico del grupo A). Otros agentes etiológicos mucho menos frecuentes son los estreptococos de los grupos C y G, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Arcanobacterium haemolyticum*<sup>24</sup>. Sin embargo, son las faringoamigdalitis producidas por estreptococo del grupo A las que interesan principalmente, por las implicaciones prácticas que conlleva su diagnóstico y tratamiento. Interesa particularmente prevenir las complicaciones supurativas como otitis media, sinusitis, adenitis cervical o absceso periamigdalino, las complicaciones no supurativas como la fiebre reumática aguda o la glomerulonefritis aguda<sup>25,26</sup>, y las complicaciones sistémicas como la sepsis y el síndrome de shock tóxico estreptocócico. Además, el tratamiento antibiótico conduce a una más rápida resolución de los síntomas de la enfermedad<sup>26</sup>, con disminución del período de contagiosidad, propiciando una más temprana incorporación del niño al colegio o a la guardería.

No obstante, resulta difícil establecer la proporción de faringoamigdalitis que son debidas a estreptococo del grupo A. En nuestro país, en diversas series de pacientes menores de 14 años con faringoamigdalitis, atendidos en el medio extrahospitalario o en servicios de urgencias hospitalarios, se encontró *S. pyogenes* en aproximadamente el 25%<sup>9-11</sup>. Un hecho que condiciona en gran manera la interpretación de estas cifras es que en ellas se incluyen los aislamientos que corresponden a sujetos portadores sanos. En un estudio realizado mediante cultivo

TABLA 3. Análisis global de frecuencias de las principales variables

Variable	Número	Porcentaje
Sexo		
Masculino	944	55,0
Femenino	765	44,6
No especificado	7	0,4
Edad*		
< 3 años	677	39,5
≥ 3 años	1.037	60,4
No especificado	2	0,1
Tipo de médico prescriptor		
Residente pediatría	868	50,6
Residente otra especialidad	222	12,9
Pediatras	213	12,4
Plantilla no pediatras	224	13,1
Mixto	7	0,4
No especificado	182	10,6
Inmunodeficiencia	1	0,1
Ingreso hospitalario	32	1,9
Alergia a medicamentos**		
Penicilinas y/o cefalosporinas	41	2,4
Macrólidos	2	0,1
Antibioticoterapia previa	346	20,2

\*Media, 4,46 años; DE, 3,20; límites, 1 mes-17 años.

\*\*Un caso tenía simultáneamente alergia a macrólidos y betalactámicos.

faríngeo en 1.082 escolares sanos del área de Bilbao se encontró estreptococo del grupo A en el 11,25%<sup>27</sup>.

Varios esquemas se han desarrollado para mejorar la habilidad de predecir qué pacientes tendrán faringoamigdalitis por estreptococo del grupo A, mediante pun-

TABLA 4. Antibióticos más empleados por grupos de edad y de ingreso (%)

Antibiótico	Total		< 3 años		≥ 3 años	
	Número	Porcentaje	No ingreso	Ingreso	No ingreso	Ingreso
Amoxicilina	579	33,7	202 (30,4)	1 (7,7)	373 (36,7)	1 (5,3)
Amoxicilina-ácido clavulánico	377	22,0	121 (18,2)	2 (15,4)	253 (24,9)	1 (5,3)
Cefuroxima	94	5,5	47 (7,1)	3 (23,1)	43 (4,2)	1 (5,3)
Penicilina	85	5,0	21 (3,2)		64 (6,3)	
Azitromicina*	69	4,0	29 (4,4)		39 (3,8)	1 (5,3)
Claritromicina*	46	2,7	20 (3,0)		26 (2,6)	
Cefaclor	37	2,2	19 (2,9)		18 (1,8)	
Cefixima	33	1,9	17 (2,6)		15 (1,5)	1 (5,3)
Eritromicina*	24	1,4	9 (1,4)		15 (1,5)	
Miocamicina*	18	1,0	12 (1,8)		6 (0,6)	
Cefradoxilo	8	0,5	1 (0,2)		7 (0,7)	
Cefotaxima	6	0,3		2 (15,4)		4 (21,1)
Josamicina*	3	0,2	1 (0,2)		2 (0,2)	
Ampicilina	2	0,1		1 (7,7)		1 (5,3)
Otros	17	1,0	7 (1,1)		10 (1,0)	
No antibióticos	318	18,5	158 (23,8)	4 (30,8)	146 (14,4)	9 (47,4)

\*Constaba antecedente de alergia a betalactámicos en 24 de los 160 pacientes tratados con algún macrólido (seis con azitromicina, ocho con claritromicina, siete con eritromicina, dos con miocamicina y uno con josamicina).

**TABLA 5. Frecuencias y porcentajes de idoneidad globales y por hospitales**

Hospital	Primera elección			Uso alternativo		Uso inadecuado		
	Número	Porcentaje	IC 95 %*	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	IC 95 %
A	15	32,6	19,1-46,2	7	15,2	24	52,2	37,7-66,6
B	44	26,2	19,5-32,8	33	19,6	91	54,2	46,6-61,7
C	18	27,7	16,8-38,6	4	6,2	43	66,2	54,7-77,7
D	62	32,3	25,7-38,9	40	20,8	90	46,9	39,8-53,9
E	26	17,9	11,7-24,2	21	14,5	98	67,6	60,0-75,2
F	41	24,3	17,8-30,7	90	53,3	38	22,5	16,2-28,8
G	1	1,8	0,0-5,2	8	14,0	48	84,2	74,7-93,7
H	63	31,2	24,8-37,6	47	23,3	92	45,5	38,7-52,4
I	97	17,5	14,4-20,7	109	19,7	347	62,7	58,7-66,8
J	1	2,1	0,0-6,3	20	42,6	26	55,3	41,1-69,5
K	23	33,3	22,2-44,5	5	7,2	41	59,4	47,8-71,0
<b>Total**</b>	<b>391</b>	<b>22,8/22,7</b>	<b>15,9-29,5</b>	<b>384</b>	<b>22,4</b>	<b>938</b>	<b>54,8/55,7</b>	<b>46,6-64,9</b>

\*Heterogeneidad de la idoneidad significativa,  $p < 0,0001$ .

\*\*Número total, porcentajes crudos y porcentajes ponderados (con sus IC 95 %).

IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %.

**TABLA 6. Variación de la idoneidad en función de las características del paciente y médico prescriptor**

Variable	Primera elección		Uso alternativo		Uso inadecuado	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Edad*						
< 3 años	162	24,0			514	76,0
≥ 3 años	229	22,1	384	37,1	422	40,8
Tipo de médico prescriptor**						
Residente pediatría	180	20,8	198	22,9	487	56,3
Residente otra especialidad	37	16,7	72	32,4	113	50,9
Pediatras	70	32,9	40	18,8	103	48,4
Plantilla no pediatras	56	25,0	39	17,4	129	57,6
Mixto			1	14,3	6	85,7
No especificado	48	26,4	34	18,7	100	54,9
Ingreso hospitalario***						
Sí	13	40,6	2	6,3	17	53,1
No	377	22,4	382	22,7	921	54,8
Alergia penicilinas y/o cefalosporinas*						
Sí	15	36,6	13	31,7	13	31,7
No	376	22,5	371	22,2	925	55,3
Antibioticoterapia previa***						
Sí	49	14,2	48	14,0	247	71,8
No	342	25,0	336	24,5	691	50,5

\* $p < 0,0001$ ; \*\*en un análisis ajustado por hospitales (análisis multivariante) desaparece la significación; \*\*\* $p = 0,01$ .

tuciones sobre hallazgos clínicos y datos epidemiológicos<sup>25,28,29</sup>. Sin embargo, ninguno de estos esquemas identifica con seguridad a los niños que necesitan tratamiento antibiótico y a los que no. Por lo tanto, cuando se sospeche una infección faringoamigdalina por estreptococos del grupo A, el diagnóstico debe estar basado en un cultivo de frotis faríngeo o en una prueba rápida de detección de antígenos. Considerando la limitada sensibilidad de la prueba rápida<sup>30-33</sup>, en los casos en que ésta tenga un resultado negativo debería recurrirse al cultivo<sup>30</sup>.

Podría argumentarse que la realización de cultivo origina cierto retraso diagnóstico y en consecuencia terapéutico de la faringoamigdalitis estreptocócica. Sin embargo, no está claro si el tratamiento inmediato ofrece un beneficio clínico superior al tratamiento sintomático<sup>34,35</sup> y no hay evidencia que sugiera que el tratamiento antibiótico temprano disminuya la infección recurrente<sup>36</sup> o que sea necesario para prevenir la fiebre reumática aguda<sup>37</sup>.

La penicilina es el antibiótico de elección por sensibilidad, ya que hasta la fecha todas las cepas de estreptococo del grupo A son sensibles a concentraciones de peni-

cilina que pueden alcanzarse en vivo, por espectro reducido y por coste económico<sup>38</sup>. La administración de penicilina, no obstante, resulta incómoda por los preparados disponibles y las pautas recomendadas, aunque puede facilitarse su uso empleando pautas de 2 dosis diarias<sup>39</sup> o, en casos de cumplimiento dudoso, administrando penicilina benzatina por vía intramuscular. Amoxicilina constituye una alternativa razonable, es un antibiótico de amplio uso en España y con excelente tolerancia. Es de mayor espectro antibacteriano y coste que la penicilina, pero preferible por las mismas razones a las cefalosporinas y amoxicilina-ácido clavulánico.

Eritromicina ha sido hasta ahora el tratamiento de elección en los niños alérgicos a la penicilina. También se han empleado con frecuencia otros macrólidos como claritromicina y azitromicina que no presentan ventajas en sensibilidad para el estreptococo del grupo A, son de más amplio espectro y sensiblemente más caros aunque mejor tolerados por algunos niños y de más fácil cumplimiento por el número reducido de dosis. Sin embargo, en los últimos años se han comunicado resistencias a eritromicina y otros macrólidos de 14 y 15 átomos en varios países<sup>40-43</sup>. Este incremento de resistencias parece relacionado con el consumo de estos antibióticos, ya que la disminución de su uso se reflejó en una menor proporción de estreptococos del grupo A resistentes<sup>41,42</sup>. En contraste con lo observado con eritromicina, claritromicina y azitromicina, los macrólidos de 16 átomos (josamicina y miocamicina) mantienen una sensibilidad aceptable.

En los últimos años se han ensayado pautas antibióticas más cortas y con menor número de dosis diarias con el fin de mejorar el cumplimiento terapéutico. La mayoría de estos ensayos se han realizado con cefalosporinas de segunda y tercera generación y con los llamados nuevos macrólidos<sup>44-60</sup>. En el momento actual no existe evidencia suficiente para la utilización de estas pautas, ya que muchos de estos ensayos presentan limitaciones metodológicas o diferencias clínicamente poco significativas. Aunque las curas bacteriológicas son ligeramente más altas en niños tratados con cefalosporinas o amoxicilina-ácido clavulánico<sup>49,55,59-61</sup>, esto puede reflejar sólo mayor eficacia en erradicar portadores, que mejoría en aquellos con infección aguda<sup>38</sup>. Ambas circunstancias deben diferenciarse, ya que los portadores tienen un riesgo muy bajo para desarrollar fiebre reumática y para transmitir la infección. Por otra parte, la utilización de antibióticos de amplio espectro provoca resistencias bacterianas, así como un elevado coste económico, por lo que estas pautas sólo pueden ser consideradas de modo excepcional.

Como hemos visto, existen numerosos estudios que han analizado el tratamiento de las faringoamigdalitis. De acuerdo con la evidencia generada en los mismos se han podido establecer una serie de recomendaciones para su tratamiento diagnóstico-terapéutico, recogidas en

forma de guías de práctica clínica o documentos de consenso<sup>3-7,22</sup>. Aunque existe bastante homogeneidad entre las distintas guías, una buena parte de las recomendaciones se sustentan en opinión de expertos y, por lo tanto, presentan algunas discordancias de interés (v. tabla 2). Si se excluye la guía de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*<sup>22</sup>, que cuestiona la utilidad del diagnóstico y tratamiento de las faringoamigdalitis estreptocócicas, la mayoría de las guías recomiendan la realización de pruebas diagnósticas, el tratamiento de los casos confirmados microbiológicamente y el uso de penicilina como antibiótico de primera elección, lo cual desaconseja el uso de antibióticos de más amplio espectro. Existen algunas diferencias en cuanto a la prueba diagnóstica inicialmente aconsejada, cultivo faríngeo o prueba rápida, y al papel de amoxicilina como tratamiento alternativo. En general, las recomendaciones resultan congruentes con las de nuestro panel de expertos.

En nuestra serie, la inmensa mayoría de las faringoamigdalitis fueron tratadas con antibióticos. Esta actitud tiene escaso fundamento por diversas razones: en nuestro medio sólo una cuarta parte de los casos se deben a *S. pyogenes*<sup>9-11</sup>, el 40% de nuestros casos son niños menores de 3 años en los que esta infección es muy improbable, los hallazgos clínicos no permiten discriminar con seguridad las faringoamigdalitis virales de las bacterianas<sup>25,28,29</sup> y apenas se ha recurrido a pruebas diagnósticas etiológicas. Por otra parte, penicilina sigue siendo el tratamiento de elección y no está justificado el empleo de antibióticos betalactámicos de mayor espectro, salvo en los casos con fracaso bacteriológico documentado<sup>38,61</sup>. Tampoco el uso empírico de macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono parece aconsejable en nuestro país, por las crecientes tasas de resistencia de *S. pyogenes* a estos macrólidos<sup>43</sup>. Merece la pena destacar que amoxicilina fue el antibiótico más empleado; a pesar de que es una alternativa razonable a penicilina, no creemos que presente ventajas como para sustituirla.

A pesar de ser una casuística hospitalaria, pensamos que las infecciones respiratorias agudas incluidas en nuestro estudio no se diferencian en gran manera de las atendidas en el medio ambulatorio<sup>62</sup>. En nuestro sistema sanitario, los servicios de urgencias hospitalarios reciben, junto a pacientes que verdaderamente requieren atención hospitalaria, un importante porcentaje de enfermos con procesos propiamente extrahospitalarios<sup>63,64</sup>.

No podemos estimar a partir de nuestro estudio los razonamientos manejados por los médicos prescriptores para indicar o no antibióticos en estos procesos de etiología mayoritariamente viral. Sin embargo, las diferencias que se han encontrado en el perfil prescriptor en función del tipo de hospital, el tipo de médico o la existencia de ciertos antecedentes (antibioticoterapia previa, alergia a antibióticos, etc.) sugieren que existen algunas circunstancias que pudieran condicionar la prescripción.

Las variaciones entre hospitales parecen más relacionadas con distintos hábitos de prescripción adquiridos por imitación, especialmente entre médicos residentes, que el reflejo de diferentes protocolos terapéuticos. A pesar de que las prescripciones realizadas por pediatras presentaba un mayor grado de idoneidad, las diferencias eran escasas y no significativas tras un ajuste multivariante.

El alto porcentaje de prescripción inadecuada entre los pacientes menores de 3 años parece directamente relacionado con uno de los criterios de clasificación utilizados en nuestro estudio (cualquier prescripción antibiótica en menores de 3 años en ausencia de confirmación microbiológica). Resulta llamativo el elevado número de prescripciones evitables si este criterio, también reflejado en diversas guías clínicas<sup>5,6</sup>, se empleara en la práctica diaria.

El escaso número de pacientes en los que constaba alergia a betalactámicos impide interpretar el hecho de que en éstos se encontraran un menor porcentaje de uso inapropiado. Con respecto a la existencia de antibioterapia previa, es evidente que ésta indujo cambios en la pauta de prescripción, limitada por el hecho de que sólo un tercio de los tratamientos se modificaron.

La existencia de un alto porcentaje de prescripciones antibióticas inapropiadas en el tratamiento de la faringoamigdalitis, es un ejemplo más de la falta de adecuación de una parte importante de nuestra práctica clínica a la evidencia científica disponible. Estos hallazgos deben constituir una llamada de atención que promueva la instauración de medidas correctoras, mediante la difusión de guías de práctica clínica y, sobre todo, la realización de programas de promoción de la calidad en la prescripción antibiótica, que para ser exitosos deberían contar con la participación activa de los profesionales sanitarios<sup>65</sup>.

### Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones de la Seguridad Social (FIS 97/0053).

Damos las gracias a los miembros del panel de expertos: Dres. Francisco Soriano García, Ignacio Alós, Javier Arístegui Fernández, Fernando del Castillo, Miguel Crovetto de la Torre, Teresa Hernández Sampelayo, Beatriz Pérez Gorriño, Octavio Ramilo y Jesús Ruiz Contreras.

### Grupo Español de Estudio de los Tratamientos Antibióticos

Carlos Ochoa (Hospital Virgen de la Concha, Zamora), José María Eiros (Hospital Clínico Universitario, Valladolid), Luis Inglada (Hospital de Medina del Campo, Medina del Campo, Valladolid), Antonio Vallano (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), Manuel Vilela (Hospital Xeral-Ciés, Vigo, Pontevedra), Gonzalo Solís (Hospital de Cabueñes, Gijón), Carlos Pérez Méndez (Hospital de Cabueñes, Gijón), Arturo Artero (Hospital Dr. Peset, Valencia), Xavier Ballabriga (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), Margarita Cueto (Hospital Xeral-Ciés, Vigo, Pontevedra), M.<sup>a</sup> Concepción Freijo

(Hospital Marqués de Valdecilla, Santander), M.<sup>a</sup> Luisa González (Hospital General Básico, Ronda, Málaga), Hermenegildo González (Hospital de Medina del Campo, Medina del Campo, Valladolid), M.<sup>a</sup> José Jiménez-Ayala (Hospital Dr. Peset, Valencia), Aurora Lázaro (Atención Primaria, Soria), Ana Lobato (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander), Prudencio Martínez (Hospital Clínico Universitario, Valladolid), Ángeles Martínez (Hospital La Paz, Madrid), Sebastián Martínez (Hospital Virgen de la Concha, Zamora), Juan José Ferro (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), Josefina Puialto (Hospital Xeral-Ciés, Vigo, Pontevedra), Alberto Ruiz (Hospital General Básico, Ronda, Málaga), Luis Guerra (Plan Nacional del SIDA, Ministerio de Sanidad, Madrid). España.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Romero Vivas J, Sánchez A, Corral O, Rubio M, Picazo JJ. Estudio de las infecciones pediátricas en el medio extrahospitalario. *Rev Esp Pediatr* 1994;(Supl 63):112-6.
2. Denson MR. Viral pharyngitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 1995;6:62-8.
3. 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.
4. University of Michigan Health System (UMHS). Pharyngitis. Diciembre 2000. [en línea] University of Michigan Health System. [fecha de acceso 17 de enero de 2003]. URL disponible en: <http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/phrngts.pdf>.
5. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Acute pharyngitis. Diciembre 2001 [en línea] web del Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). [fecha de acceso 17 de enero de 2003]. URL disponible en: [http://www.icsi.org/display\\_file.asp?FileId=136](http://www.icsi.org/display_file.asp?FileId=136).
6. Alberta Clinical Practice Guideline Working Group for Antibiotics. Guideline for the diagnosis and treatment of acute pharyngitis. Julio 1999. [en línea] web de la Alberta Medical Association [fecha de acceso 17 de enero de 2003]. URL disponible en: <http://www.albertadoctors.org/resources/cpg/pharyngitis-guideline.pdf>.
7. Schwartz B, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Dowel SF. Pharyngitis-Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101:171-4.
8. Tanz RR, Shulman ST. Diagnosis and treatment of group A streptococcal pharyngitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 1995;6:69-78.
9. Unceta L, Santos JC, Rosell V. Identificación del estreptococo del grupo A en niños con faringitis, en la consulta ambulatoria, mediante cultivo faríngeo. *An Esp Pediatr* 1988;28:27-30.
10. Hidalgo MA, Lobos JM, Seguido P, García-Perea A, Urdiola P, Conthe P. Faringitis aguda: Valor predictivo de los datos clínicos en el diagnóstico de etiología estreptocócica. *Med Clin (Barc)* 1988;90:156-9.
11. Diz Dios P, Martínez Vázquez C, Vicente y Álvarez G, Otero Varela I, Rivas Vilas F, Ocampo Hermida A. Test rápido de aglutinación de látex para el diagnóstico de faringitis estreptocócica y valor predictivo del cuadro clínico. *Rev Clin Esp* 1989;185:14-8.
12. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Cost of  $\beta$ -lactam allergies. Selection and costs of antibiotics for patients with a reported  $\beta$ -lactam allergy. *Arch Fam Med* 2000;9:722-6.
13. Tsevat J, Kotagal UR. Management of sore throats in children. A cost-effectiveness analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:681-8.

14. Shulman ST. Streptococcal pharyngitis: Diagnostic considerations. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:567-71.
15. Martín Martín P, Montiel Carreras F, Navarro Sanz JJ, Redondo Rojo I, Pérez Pascual P. Correlación clínico-microbiológica de la faringoamigdalitis aguda estreptocócica en la infancia. *Aten Primaria* 1987;4:49-53.
16. Bladé J, Alaman E, Cartaña A, Guinea I, Liberal A, Herreros M, et al. Evaluación de los datos clínicos y de una técnica de detección rápida (TestPack Stre A) en el diagnóstico de las faringoamigdalitis agudas estreptocócicas. *Aten Primaria* 1991;8:24-30.
17. Mainous AG III, Zoorob RJ, Oler MJ, Haynes DM. Patient knowledge of upper respiratory infections: Implications for antibiotic expectations and unnecessary utilization. *J Fam Pract* 1997;45:75-83.
18. Ochoa C, Inglada L, Eiros JM, Solís G, Vallano A, Guerra L, et al. Appropriateness of antibiotic prescription in community-acquired acute pediatric respiratory infections in Spanish emergency rooms. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:751-8.
19. Ochoa Sangrador C, Solís Sánchez G, Vallano Ferraz A, Vilela Fernández M, Pérez Méndez C, Eiros Bouza JM, et al. Tratamiento Antibiótico de las Infecciones Comunitarias Respiratorias en la Infancia. Valladolid: Mata Ed, 1999.
20. Guidelines for the Planning and Management of NIH Consensus Development Conferences. National Institutes of Health. USA, 1993.
21. Guerra Romero L. La Medicina basada en la evidencia: Un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1996;107:377-82.
22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of sore throat and indications for tonsillectomy. Enero 1999. [en línea] Scottish Intercollegiate Guidelines Network [fecha de acceso 17 de enero de 2003]. URL disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/34/index.html>.
23. Laird NM, Mosteller F. Some Statistical Methods for Combining Experimental Results. *Int J Technol Assess Health Care* 1990;6:5-30.
24. Wagner D. *Arcanobacterium haemolyticum*: Biology of the organism and diseases in man. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:933-9.
25. Rammelkamp CH. Rheumatic heart disease - a challenge. *Circulation* 1958;17:842-51.
26. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
27. Umarán A, Cisterna R, Zubiaur J, Astigarraga J, Goiria J, Archederra M, et al. Efecto *in vitro* de penicilina G, ampicilina y amoxicilina/ácido clavulánico sobre estreptococos  $\beta$  hemolíticos procedentes de población escolar. *Rev Esp Microbiol Clin* 1988;3:629-35.
28. Breese BB. A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal Pharyngitis. *Am J Dis Child* 1977;131:514-7.
29. Wigton RS, Connor JL, Centor RM. Transportability of a decision rule for the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med* 1986;146:81-3.
30. Baker DM, Cooper RM, Rhodes C, Weimouth LA, Dalton HP. Superiority of conventional culture technique over rapid detection of group A Streptococcus by optical immunoassay. *Diag Microbiol Infect Dis* 1995;21:61-4.
31. Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, Dennis E, Bell GL, Kaplan EL, et al. Optical immunoassay test for group A  $\beta$ -hemolytic streptococcal pharyngitis. *JAMA* 1997;277:899-903.
32. Dale JC, Vetter EA, Conzalez JM, Iverson LK, Wollan PC, Cockerill FR III. Evaluation of two rapid antigen assays, BioStar strep A OIA and Pacific Biotech CARDS O.S., and culture for detection of group A streptococci in a throat swabs. *J Clin Microbiol* 1994;32:2698-701.
33. Wenger DL, White DL, Schranz RD. Insensitivity of rapid antigen detection methods and single blood agar plate culture for diagnosing streptococcal pharyngitis. *JAMA* 1992;267:695-7.
34. Middleton DB, D'Amico FD, Merenstein H. Standardized symptomatic treatment versus penicillin as initial therapy for streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1998;113:1089-94.
35. Del Mar C. Managing sore throat: A literature review: II. Do antibiotics confer benefit? *Med J Aust* 1992;156:644-9.
36. Gerber MA, Randolph MF, DeMeo KK, Kaplan EL. Lack of impact of early antibiotic therapy for streptococcal pharyngitis on recurrence rates. *J Pediatr* 1990;117:853-8.
37. Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris AJ, Chamovitz R, Rammelkamp CH Jr, Stolzer BL, et al. The role of streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med* 1954;17:749-56.
38. Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, Markovitz M. Streptococcal pharyngitis: The case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1-7.
39. Lan AJ, Colford JM. The impact of dosing frequency on the efficacy of 10-day penicillin or amoxicillin therapy for streptococcal tonsillopharyngitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000;105:e19.
40. Seppala H, Nissinen A, Jarvinen H, Huovinen S, Henriksson T, Herva E, et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 1992;326:292-7.
41. Fujita K, Murono K, Yoshikawa M, Murai T. Decline of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1075-8.
42. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997;337:441-6.
43. García de Lomas J y Grupo Español para Vigilancia de Patógenos Respiratorios. Situación epidemiológica actual y resistencia de los patógenos respiratorios en España. *Med Clin (Barc)* 1998;110(Supl 1):44-51.
44. Milatovich D. Evaluation of cefadroxil, penicillin and erythromycin in the treatment of streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:S61-S3.
45. Pichichero ME, Manford G, Rodríguez W, Blumer JL, Aronoff SC, Jacobs RF, et al. Effective Short-Course Treatment of Acute Group A  $\beta$ -Hemolytic Streptococcal Tonsillopharyngitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:1053-60.
46. Hootom TM. A comparison of Azithromycin and penicillin V for the treatment of Streptococcal Pharyngitis. *Am J Med* 1991;1991(Suppl 3A):23-6.
47. Cohen R, Levy C, Doit C, De La Rocque F, Boucherat M, Fitoussi F, et al. Six-day amoxicillin *versus* ten-day penicillin V therapy group A Streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:678-82.
48. Schaad UB, Heynen G, and the Swiss tonsillopharyngitis study group. Evaluation of the efficacy, safety and toleration of azithromycin *versus* penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis in children: Results of a multicenter, open comparative study. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:791-5.
49. Aujard Y, Boucot I, Brahimi N, Chiche D, Bingen E. Comparative efficacy and safety of four-day cefuroxime axetil and ten-day penicillin treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:295-300.
50. Hamill J. Multicentre evaluation of azithromycin and penicillin V in the treatment of acute Streptococcal pharyngitis and tonsillitis in children. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):89-94.

51. Stein GE, Christensen S, Mummaw N. Comparative Study of Clarithromycin and Penicillin V in the treatment of streptococcal pharyngitis. Comparative Study of clarithromycin and Penicillin V in the treatment of Streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:949-53.
52. Weippl G. Multicenter comparison of azithromycin *versus* erythromycin in the treatment of pediatric pharyngitis or tonsillitis caused by group A streptococci. *J Antimicrob Chemoth* 1993;31(Suppl E):95-101.
53. Portier H, Filipecki J, Weber P, Goldfarb G, Lethuaire D, Chauvin JP. Five day clarithromycin modified release versus 10 day penicillin V for group A streptococcal pharyngitis: A multi-centre, open-label, randomized study. *J Antimicrob Chemoth* 2002;49:337-44.
54. McCarty J, Hedrick JA, Gooch WM. Clarithromycin suspension *versus* penicillin V suspension in children with streptococcal pharyngitis. *Adv Ther* 2000;17:14-26.
55. Adam D, Scholz H, Helmerking M. Short-course antibiotic treatment of 4782 culture-proven cases of group A streptococcal tonsillopharyngitis and incidence of poststreptococcal sequelae. *J Infect Dis* 2000;182:509-16.
56. Kearsley NL, Campbell A, Sanderson AA, Weir RD, Kamdar MK, Coles SJ. Comparison of clarithromycin suspension and amoxicillin syrup for the treatment of children with pharyngitis and/or tonsillitis. *Brit J Clin Pract* 1997;51:133-7.
57. Schaad UB, Heynen G. Evaluation of the efficacy, safety and toleration of azithromycin *versus* penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis in children: Results of a multi-center, open comparative study. The Swiss Tonsillopharyngitis Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:791-5.
58. Adam D, Scholz H. Five days of erythromycin estolate versus ten days of penicillin V in the treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. Pharyngitis Study Group. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1996;15:712-7.
59. Dykhuizen RS, Golder D, Reid TM, Gould IM. Phenoxyethyl penicillin *versus* co-amoxiclav in the treatment of acute streptococcal pharyngitis, and the role of beta-lactamase activity in saliva. *J Antimicrob Chemoth* 1996;37:133-8.
60. McCarty JM. Comparative efficacy and safety of cefprozil *versus* penicillin, cefaclor and erythromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis and tonsillitis. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1994;13:846-50.
61. Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: A meta-analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:275-81.
62. Romero Vivas J, Rubio Alonso M, Corral O, Pacheco A, Agudo E, Picazo JJ. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;15:289-98.
63. Antón MD, Peña JC, Santos R, Sempere E, Martínez J, Pérula LA. Demanda inadecuada a un servicio de urgencias pediátrico hospitalario: factores implicados. *Med Clin (Barc)* 1992;99:743-6.
64. Alonso Fernández M, Hernández Mejía R, Del Busto Prado F, Cueto Espinar A. Utilización de un servicio de urgencias hospitalario. *Rev Sanid Hig Publica (Madr)* 1993;67:39-45.
65. McIsaac WJ, Goel V, To T, Permaul JA, Low DE. Effect on antibiotic prescribing of repeated clinical prompts to use a sore throat score: Lessons from a failed community intervention study. *J Fam Pract* 2002;51:339-44.