

Originales | M.E. Fraga Hernández*, M.N. García Hernández*, P. Lupiani Castellanos**, S. Gonzalez-Casanova Gonzalez***, M.L. Mendez Cabrera*, M.M. Hernandez Díaz*, J.D. Pérez Cerna*

*Servicio de Urgencias Dr Jaime Chaves, **Pediatra EAP Barrio de la Salud, ***Epidemióloga Gerencia Atención Primaria. S/C de Tenerife

En época de crisis ¿sería rentable invertir en la implantación del test de estreptococo en la consulta de atención primaria?

RESUMEN

Objetivo: El objetivo del estudio fue analizar la utilidad de un test rápido para la identificación de estreptococos en exudado faríngeo en niños diagnosticados de faringoamigdalitis. Valoramos el impacto en el uso de antibióticos con la realización de la prueba y la rentabilidad de la misma. Identificamos además las sensibilidades de los estreptococos aislados.

Metodología: se incluyeron en el presente trabajo, los pacientes diagnosticados de faringoamigdalitis aguda, en los que el pediatra por criterios clínicos creyó preciso el tratamiento antibiótico. Previo consentimiento firmado, se realizó frotis faringoamigdalares con obtención simultánea de 2 muestras: una para test de detección rápida de estreptococo genzyme osom strep a y otra para cultivo convencional. A lo largo de 8 meses (noviembre 2006 a junio 2007) se incluyeron en el estudio a 263 pacientes. Solo se prescribió antibioterapia a aquellos niños en los que el resultado del test fue positivo. Comparamos el coste del tratamiento para todos los pacientes, con el coste de la realización del test más el coste del tratamiento a los pacientes que fueron positivos en la prueba rápida. El cultivo de las muestras de exudado nos permitió conocer los gérmenes más prevalentes y el estado de las sensibilidades locales.

Resultados: en los frotis la bacteria que se aisló en mayor porcentaje fue el estreptococo β hemolítico del grupo A (28.9%). La sensibilidad del test rápido fue del 91% y la especificidad del 87%. No recibieron tratamiento antibiótico 170 pacientes (65%). Se produjeron 7 falsos negativos, en los que la evolución clínica fue favorable sin tratamiento. Se demostró un ahorro significativo en lo que a costes directos se refiere con el uso del test. El 100% de los estreptococos aislados es sensible a la penicilina, pero se ha detectado un 12% de resistencias a la eritromicina.

Conclusiones: es eficiente incorporar a las consultas de Atención Primaria el test de detección rápida de estreptococo puesto que nos permite realizar una prescripción de calidad con mínimos riesgos para nuestros pacientes.

Palabras clave: Faringitis estreptocócica, Test rápido de detección de estreptococo, Sensibilidades antibióticas.

SUMMARY In a time of crisis is rentable to invest in the implantation of the streptococcus in Primary care?

Objects: The aim of this study is the analysis of the usefulness of a quick test to identify streptococcus in pharyngeal exudate from children diagnosed of pharyngitis. We valued the impact of the use of antibiotics with the execution of the test and its effectiveness. We also identified the sensibilities of the isolated streptococcus.

Patients and methods: in this study were included the cases of patients diagnosed of acute pharyngitis, where the paediatrician, guided by its medical criteria, thought antibiotics were necessary. Previous signed assent, the doctor realized a frottis obtaining two samples: one for the quick streptococcus genzyme osom strep a test and other one for the conventional culture. Throughout the 8 months of the study (November 2006 to June 2007) 263 patients were included. Antibiotics only were prescribed for those patients whose quick test results were positive. We compared the treatment cost of all the patients to the cost of the realization of the test, adding the treatment cost of those patients who were positive on the quick test results. The culture of the exudate samples allowed us to recognize the more prevalent germs and the status of the local sensibilities.

Results: in the frottis, the more often bacteria isolated was the hemolytic streptococcus β group A (28.9%). The sensibility of the quick test was 91% and its specificity was 87%. 170 patients (65%) didn't receive antibiotics. There were only seven false negatives, and their clinic evolution was favourable without treatment. A significant saving in direct costs was revealed with the use of the quick test. 100% of the isolated streptococci were sensible to penicillin, but a 12% of streptococci resistant to erythromycin was detected.

Conclusions: it is efficient to include in the Primary Care practice the quick streptococci detection test, because it allows to increase the prescription quality with minimum risk for our patients.

Keywords: Pharyngitis, Streptococcus, Quick Streptococci Detection Test, Antibiotic sensibilities.

INTRODUCCIÓN

Es conocido que la mayor parte de los procesos faringoamigdalares de la infancia tienen una etiología viral¹⁻⁴. En Atención Primaria la imposibilidad material y el coste de la realización de cultivo a los pacientes con diagnóstico de faringoamigdalitis, hace que los pediatras sigamos exclusivamente criterios clínicos a la hora de tratar a estos pacientes. Esto nos lleva a una alta tasa de prescripción antibiótica por miedo a que el germen causal sea un estreptococo, cuando según la literatura es responsable de < de 30% de los casos, variando considerablemente este porcentaje en función del rango de edad⁴⁻⁶.

Por otra parte resulta muy variable la prescripción antibiótica que se realiza, cuando la evidencia dice que el 100% de los estreptococos beta hemolíticos continúan siendo sensibles a la penicilina²⁻⁴.

El disponer de un test rápido, de fácil realización y coste asequible con alta sensibilidad y especificidad, nos permitiría restringir la prescripción de antibióticos a los casos positivos en la prueba. Esto mejoraría nuestra calidad en las actuaciones, a la vez que minimizaríamos la ya-trogenia y disminuiríamos las resistencias⁷.

Al ser el nuestro, un Servicio de Urgencias dependiente de Atención Primaria con una gran población de referencia y junto con el Pediatra de EAP el primer contacto con el sistema sanitario, el objetivo del estudio fue valorar de forma prospectiva, si la utilización de estos test rápidos en el primer nivel de forma rutinaria, supone o no un ahorro significativo en la prescripción de antibióticos, con mejora de la calidad en la prescripción y si estos beneficios superan al coste de la realización de la prueba⁸⁻¹⁰. Pretendemos, por tanto, responder a las siguientes preguntas:

1º) ¿La utilización de un test de detección rápida de estreptococo en los pacientes con sospecha clínica de faringoamigdalitis ayuda eficazmente a acercarnos a la etiología del proceso?

2º) ¿Su resultado, nos proporciona una base sólida para tomar la decisión de prescribir o no antibióticos a nuestros pacientes?

3º) ¿La presumible disminución en la prescripción antibiótica, nos compensa en términos de costes, los gastos ocasionados por la realización del test?

4º) ¿Cuál es el estado de las sensibilidades locales?

MATERIAL Y MÉTODOS

Un equipo de 10 pediatras y 5 enfermeras participó en la recogida de casos desde noviembre del 2006 a junio del 2007. Los criterios de inclusión en el estudio fueron:

1. Pacientes de edades comprendidas entre 6 meses a 14 años que tras consultar en nuestro servicio y ser valorados por el pediatra, fueran diagnosticados de faringoamigdalitis aguda.

2. En aquellos niños que, por clínica, el pediatra juzgaba que deberían recibir tratamiento antibiótico, éste cumplimentaba un protocolo en formato informático que recogía la edad, sexo, síntomas (fiebre, dolor de garganta, cefalea, náuseas o vómitos, dolor abdominal) y signos (amígdalas eritematosas inflamadas, con o sin exudado blanquecino, petequias en paladar blando, úvula o faringe posterior, adenopatía latero-cervical, halitosis). Se registraba además si existían erupciones cutáneas y el tipo de las mismas.

3. La cumplimentación del protocolo fue requisito para que posteriormente se imprimiera la solicitud de realización de la toma de muestras (por enfermería) para test de detección rápida de estreptococo genzyme osom strep a y de forma simultánea un frotis faringeo (como patrón oro y forma de confirmar la sensibilidad y la especificidad de la prueba rápida)¹¹.

4. Se excluyeron aquellos pacientes con tratamiento antibiótico previo y aquellos con otras patologías asociadas que por sí mismas justificaban el uso de antibióticos.

5. Proporcionamos información tanto escrita como verbal a los padres sobre la faringitis estreptocócica y sobre el por qué de un test rápido y las ventajas que esto tendría para su hijo, además de resolver todas las dudas que ellos nos plantearon a cerca del proceso, posteriormente se solicitó la firma del documento de consentimiento.

En las semanas anteriores al comienzo del estudio se dio formación al personal sobre la técnica de recogida, a fin de obtener la muestra de forma simultánea (torunda para frotis + torunda para test) de la parte posterior de la faringe, los pilares faríngeos, la región amigdalal, evitando contacto con saliva, encías, lengua o dientes^{1,7,12}. Una de ellas se enviaba al laboratorio de microbiología de nuestro hospital de referencia (Servicio de Microbiología del Hospital Nuestra Señora de la Candelaria) para cultivo tradicional y realización de antibiograma en los casos positivos. El procesamiento de dicha muestra se llevó a cabo en las 24-48h siguientes a la recogida previo almacenamiento en lugar fresco y seco. El cultivo microbiológico se realizó

RESULTADOS

en los medios de Agar sangre, McConkey, Agar chocolate y Thayer Martin.

Y con la otra se realizó el test rápido. Elegimos el OSOM TIRAS de la casa Leti por venir avalado por una alta Sensibilidad 96% y Especificidad 98% de acuerdo con la información proporcionada por el fabricante ¹¹.

El pediatra finalmente prescribió tratamiento antibiótico solo cuando el test rápido era positivo y en los casos en los que el resultado de éste fue negativo se les explicó a los padres las razones para continuar exclusivamente con tratamiento sintomático (con la información escrita pertinente).

Remitimos además carta informativa a su pediatra de cabecera con lo realizado y conservamos el teléfono de contacto del paciente al objeto de hacer un seguimiento de la evolución.

El microbiólogo que procesó la muestra de frotis era ciego para el resultado del test rápido.

Todos aquellos pacientes en los que obtuvimos un resultado negativo en el test y positivo en el frotis faríngeo fueron contactados telefónicamente al objeto de conocer su evolución. Finalmente comparamos el coste de la utilización de antibióticos sin disponer de la prueba, con el coste que supondría la prescripción de antibióticos tras la prueba más el coste del test. Las variables utilizadas fueron coste del tratamiento/día, coste tratamiento completo según dosis/día y coste del tratamiento si se considera el número total de envases que se precisan, para un peso medio del niño de 20 Kg. y 30 Kg. Utilizamos los precios máximos financiados si se prescribe por principio activo (BOE 312 de 30 dic de 2006) de los antibióticos más utilizados. Realizamos el cálculo con los antibióticos más prescritos para este diagnóstico, sin entrar a discutir la idoneidad o no de los mismos. Se realizó teniendo en cuenta los días de tratamiento recomendados en la literatura: 10 días para Penicilina, 10 días para Amoxicilina, 10 días para Amoxicilina-Clavulánico, 10 días para Eritromicina, 10 días para Claritromicina, 10/5 días para Cefixima, 10/5 días para Cefuroxima, 5 días para Azitromicina ^{3,5,13,- 18}

Los datos clínico-epidemiológicos, los resultados del test, de los frotis faríngeos y variables de costes se almacenaron en soporte informático, para posteriormente analizarlos con el programa estadístico SPSS. Se analizaron en tablas de contingencia con test de χ^2 de Pearson, índices de valoración de pruebas diagnósticas (sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud) y estadísticos de frecuencia.

Se analizaron los datos de 263 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión: la edad mínima se situó en 9 meses y la máxima en 13 años. Se aisló por cultivo *Estreptococo β hemolítico del grupo A* en 76 pacientes, resultando una prevalencia de 28.9% (IC 95%: 23.4% - 34.4%)⁸. Las edades con mayor número de casos estuvieron comprendidas entre los 3 y 9 años, con un pico máximo a los 8 años, siendo responsable de más de la mitad de los casos registrados en esta edad (58,3%).

En la utilización del test rápido se obtuvo una sensibilidad de 91% y una especificidad de 87% (Tabla 1), una Razón de Verosimilitud para positivo y negativo de 7.09 y 0.105 respectivamente. Se produjeron 7 falsos negativos y 24 falsos positivos, contactándose por teléfono con los padres de los pacientes falsos negativos encontrados, los cuales informaron de una evolución favorable, sin antibióticos. No recibieron antibióticos 170 pacientes (65%).

		Resultado Cultivo		
		+	-	total
Resultado Test	+	69 74,2%	24 25,8%	93 100%
	-	7 4,1%	163 95,9%	170 100%
	Total	76 28,9 100%	187 71,1% 100%	263 100%

Tabla 1

La distribución por edad de los falsos negativos no muestra una mayor incidencia en una edad determinada, en cuanto a los falsos positivos se han concentrado a la edad de 7 años (27,3%).

En el análisis de los datos clínicos estadísticamente se asoció ($p < 0.05$) la faringoamigdalitis con la fiebre, odinofagia y enantema petequeal. No se ha podido demostrar diferencias respecto al resto de signos y síntomas.

Del total de muestras analizadas por cultivo, en el 28. 9% se aislaron *Streptococos β Hemolíticos Grupo A*, en el 1.50% *Neisseria Meningitidis* y *Haemophilus Influenzae*, en el 0.75% *Estafilococos* y en un 20.22% *Bacilos Gram Negativos* (Figura1).

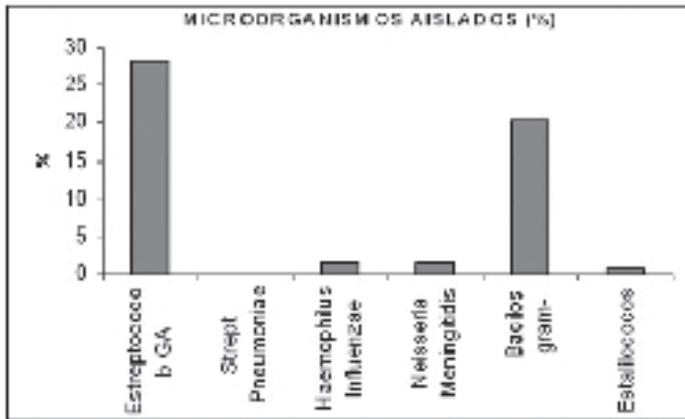


Figura 1

En relación con la sensibilidad, el 100% de los *Streptococos β Hemolíticos Grupo A* es sensible a la penicilina y vancomicina, el 94.7% a la clindamicina y 88% a la eritromicina. Es decir que las resistencias encontradas a eritromicina se sitúan en el 12% (Figura 2).

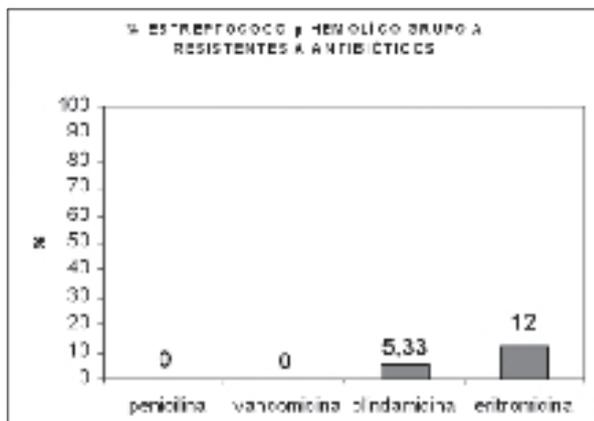


Figura 2

En cuanto a costes directos, el precio del test se sitúa en 2.65 euros/prueba. De los 263 casos en los que se realizó el test fue positivo en 93 (35,4 %) y negativo en 170 (64,6%).

Comparando el coste de tratar con antibióticos al 100% de los casos (como era la decisión inicial del clínico) con el coste de la realización del test (positivos y negativos) más el coste de prescripción de antibióticos en los casos positivos (Figuras 3 y 4) es evidente el ahorro tanto para peso medio de 20 como de 30 kg.

Observamos que el ahorro generado en euros, considerando los envases que se precisan para el tratamiento completo, osciló entre 183,7 y 2.126,8 euros, según el antibiótico utilizado para peso medio de 20 kg y entre 289 y 3.872,7 euros considerando un peso medio de 30 Kg. (Figuras 5 y 6)

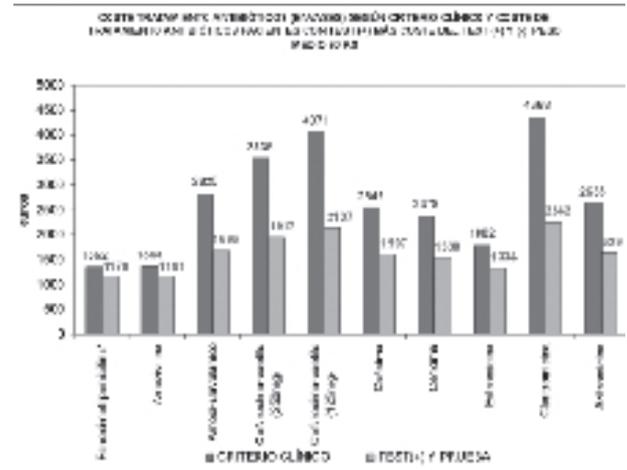


Figura 3

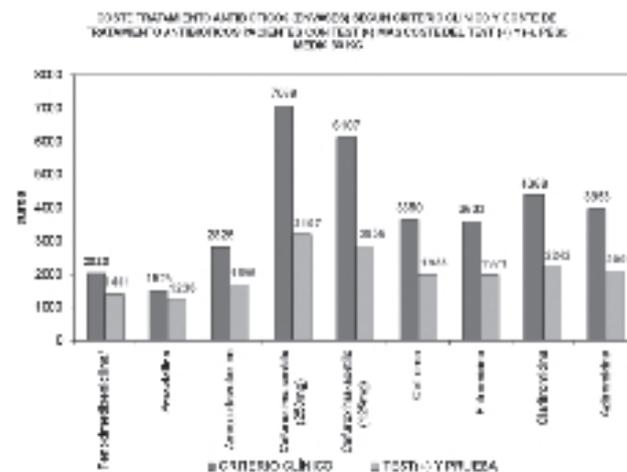


Figura 4

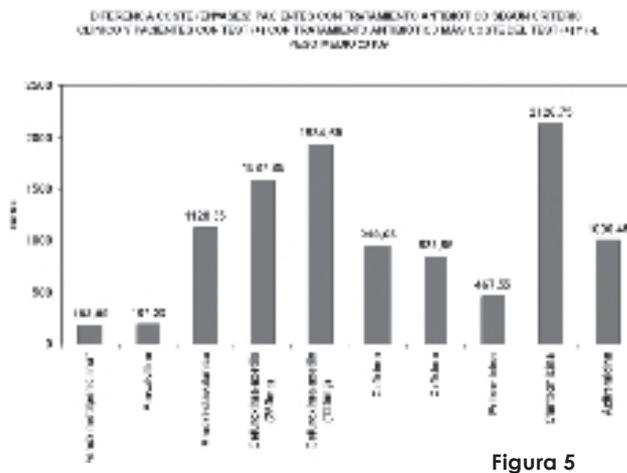


Figura 5

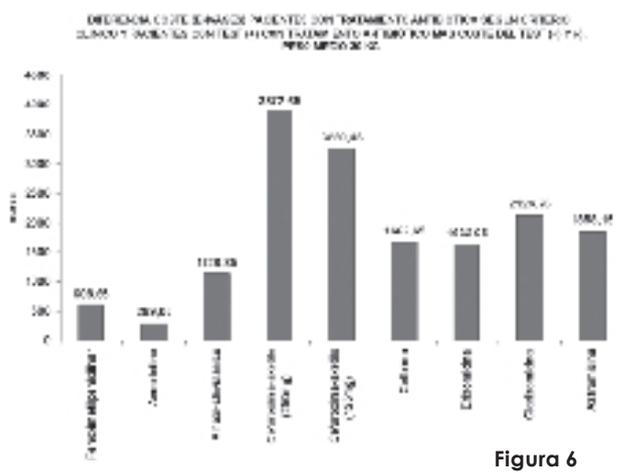


Figura 6

Esta diferencia también se mantiene si realizamos la comparación no con envases necesarios sino con el coste del tratamiento completo según los días recomendados para cada antibiótico, variando el ahorro dependiendo del antibiótico utilizado entre 227,9 y 3.250,5 euros para 30 kg. Sin embargo para un peso de 20 Kg. con la fenoximetilpenicilina más la utilización de la prueba supondría un coste añadido de 110,5 euros en el tratamiento de todos los pacientes del estudio, con el resto de antibióticos se evidencia un ahorro. (Tabla 2).

	DIFERENCIA DE COSTES (euros)			
	Niño más 20 kg		Niño más 30 kg	
	días necesarios de tratamiento*	envases necesarios**	días necesarios de tratamiento*	envases necesarios**
Fenoximetilpenicilina	410,45	153,65	650,77	686,33
Amoxicilina	321,15	157,15	257,55	282,21
Amoxiclavulánico	671,00	1128,80	1128,80	1128,80
Cefalosporina de 3ª generación [300mg]	5217,85	1837,35	2122,25	2827,85
Cefalosporina de 2ª generación [300mg]	1864,85	1194,85	228,40	228,40
Clarithromicina	132,15	458,65	1191,30	1497,60
Eritromicina	224,65	487,65	731,40	1827,60
Clarithromicina	145,20	2126,05	988,25	2126,05
Azitromicina	1911,85	1191,35	168,15	168,15

* Diferencia de costes según días de tratamiento completo de pacientes con bacterias sensibles a antibióticos según cultivo clínico y azules con test (+) con embudo de difusión más coste del test (+) y (-)

** Diferencia de costes envases de pacientes con bacterias resistentes a antibióticos según cultivo clínico y pacientes con test (+) con tratamiento antibiótico más coste del test (+) y (-)

Tabla 2

DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo concuerdan con lo publicado con anterioridad, en cuanto a que no podemos diferenciar adecuadamente, solo por la clínica, la etiología vírica de la bacteriana en la faringoamigdalitis de la infancia^{1,3,13}. La utilización del Test ha permitido no tratar al 65% de los niños.

Se confirma así el alto porcentaje de procesos faringoamigdalares que no son bacterianos, sino que obedecen a una etiología viral, con tendencia a la curación espontánea en pocos días. Entre las etiologías bacterianas el *Streptococo β Hemolítico* es el agente etiológico principal, en una proporción similar a la referida en la literatura (20-30%)^{1,3,12}.

La técnica antigénica rápida, en condiciones de manejo diario, demostró una alta sensibilidad (91%) y una especificidad algo menor (87%) que la referida por el fabricante¹¹ lo que pudiera estar en relación con el sistema de conservación que seguimos de las muestras para cultivo convencional.

Su uso nos permitió identificar de forma fácil, rápida y altamente segura la posible etiología estreptocócica, en esto, los resultados coinciden plenamente con los trabajos que sobre estas pruebas se han publicado en los últimos años^{11,19,20}. Hay suficiente evidencia para avalar un grado de recomendación A². Desde que se dispone en el mercado de estos test, no hay duda de que su uso afina

el diagnóstico y facilita una prescripción antibiótica selectiva y de calidad.

Las complicaciones graves de la infección amigdalar estreptocócica en lo que se refiere a la fiebre reumática, han disminuido en los países occidentales desde 450/100.000 habitantes antes de los años cincuenta a 0,86/100.000 habitantes en la actualidad, siendo más rara que la reacción anafiláctica grave a la penicilina 5-10/100.000 hab. También variaciones de los estreptococos se traducen en una disminución de cepas nefritógenas y reumatógenas¹⁻³. El temor a complicaciones graves en pacientes no tratados, queda bastante minimizado por la alta sensibilidad de la prueba. En todos nuestros casos falsos negativos hubo curación sin tratamiento antibiótico, probablemente como se refiere en otros trabajos, por tener un escaso crecimiento de colonias en el cultivo tradicional, compatible con el estado de portador^{1,10}.

En cuanto a costes directos, se hace palpable con el presente estudio el ahorro que supone la aplicación de la técnica antigénica rápida, independientemente del antibiótico que usemos. Si bien la eficiencia es mayor cuando utilizamos penicilina o amoxicilina, que son los antibióticos de elección ante este diagnóstico^{1-3,9,13,17}.

Los estreptococos aislados resultaron todos ellos sensibles a la penicilina, pero hemos de resaltar que en nuestro medio las resistencias a la eritromicina fueron de un 12%, hecho que hemos de tener en cuenta a la hora de prescribir, al objeto de reservar los macrólidos solo para los alérgicos a penicilinas, y evitar así el uso y abuso que de esta familia de antibióticos se realiza en la práctica diaria. Resaltar además el sobrecoste que supone el elegir cefalosporinas de 2ª y 3ª generación o macrólidos (claritromicina ó azitromicina)^{14,17}.

A los beneficios directos de disponer de la prueba hemos de añadir los indirectos, que se obtienen con la disminución en la utilización de antibióticos en relación a las resistencias, intolerancias y otros efectos secundarios.

España está a la cabeza de los países europeos con mayor tasa de resistencia a gérmenes como el neumococo. De lo selectivos que seamos tanto en la selección de los pacientes a tratar, como la molécula elegida, va a depender que en el futuro continuemos disponiendo de un arsenal terapéutico eficaz^{21,22}.

Con todo lo expuesto anteriormente parece altamente recomendable el disponer del Test rápido en las consultas de Atención Primaria siendo imprescindible hacer una buena selección de candidatos a la realización de la prueba para que la eficiencia de ésta sea máxima.

BIBLIOGRAFÍA

1. Contessotto Spadetto C, Cámara Simón M, Avilés Inglés MJ, Ojeda Escuriet JM, Cascales Barceló I, Rodríguez Sánchez 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 Pediatr (Barc)*. 2000; 52:212-9.
2. González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Álvarez Calatayud G. Racional management of antibiotic therapy in ORL infections in children: critical review of the best scientific evidences. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57: 66-81.
3. American Academy of Pediatrics 2009. Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases 28th. Elk Grove Village 2009 pag: 616-628.
4. Ibarra González A, Rodríguez López F, Solís Cuesta F, Tejero García R. Indicaciones y valoración clínica del exudado faríngeo. *Medicine*. 2002; 8:3.276-8.
5. Ochoa Sangrador C, Vilela Fernández M, Cueto Baelo M, Eiros Bouza JM, Inglada Galiana L y el Grupo Español de Estudio de los Tratamientos Antibióticos. Adecuación del tratamiento de la faringoamigdalitis aguda a la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59:31-40.
6. Peñalba A C, Riaño B, Marañón R, Míguez C, Vázquez P, Guerrero M M, Merello C. Incidencia de faringitis estreptocócica. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67: 220-4.
7. Armengol C E, Schlager T A, J. Hendley J O. Sensitivity of a Rapid Antigen Detection Test for Group A Streptococci in a Private Pediatric Office Setting: Answering the Red Book's Request for Validation. *Pediatrics* 2004; 113
8. Fraga Hernández ME, Hernández Díaz MM, González-Casanova González S, García Hernández MN, Méndez Cabrera ML, Gutiérrez González I. Test rápido de detección de estreptococo en la faringoamigdalitis aguda en un Servicio de Urgencias pediátrico extrahospitalario. *Pediatría Integral* 2007; 10: 93.
9. Fraga Hernández ME, García Hernández MN, García-Ramos Estarriol L, González-Casanova González S, Lupiani Castellanos P, González Gómez CM. Reducción de costes en la prescripción antibiótica con la aplicación de un test rápido de detección de estreptococo beta-hemolítico. *Pediatría Integral* 2007; 10: 93.
10. Méndez Cabrera ML, Fraga Hernández ME, Pérez Cerna J D, Díaz González M A, González-Casanova González S, Gutiérrez González I. Faringitis aguda en un Servicio de Urgencias pediátrico extrahospitalario: aislamientos más frecuentes y sensibilidades. *Pediatría Integral* 2007 ;10 : 106.
11. Ficha técnica Test de Detección Rápida de Estreptococo Genzyme Osom Strep A
12. Herranz B, Rodríguez-Salinas E, Orden B. Utilidad de las técnicas de diagnóstico rápido para la detección de *Streptococcus pyogenes*. *An Pediatr Contin*. 2007;5:92-5.
13. Cenjor C, García-Rodríguez J A, Ramos A, Cervera J, Tomás M, Asensi F, Cañada J L, Gobernado M, Isasía T, López-Madroño C, Martínez M, Pérez-Escanilla F, Picazo J, Prieto Sampelayo T. Documento de Cosenso sobre "Tratamiento Antimicrobiano de la Faringoamigdalitis" *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003; 54: 369-383.
14. Belohradsky BH, Weiss M, Huber K, and the German Study Group. Randomized comparative trial of cefuroxime axetil once daily for 5 or 10 days in patients with streptococcal tonsillopharyngitis [abstract]. 2nd European Congress on Chemotherapy; 1998 May 10-13; Hamburg, Germany
15. Mehra S, Van Moerkerke M, Welck J, et al. Short course therapy with cefuroxime axetil for group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 : 452-7.
16. Casey JR and Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004 Apr; 113:866-82.
17. Pichichero, M. E.. Group A streptococcal tonsillopharyngitis: cost-effective diagnosis and treatment. *Annals of Emergency Medicine* 1995; 25: 390-403.
18. Bisno A L. Are Cephalosporins Superior to Penicillin for Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis? *CID* 2004; 38:1.535-7.
19. Giesecker K E, Roe M H, MacKenzie T, Todd J K. Evaluating the American Academy of Pediatrics Diagnostic Standard for *Streptococcus pyogenes* Pharyngitis: Backup Culture Versus Repeat Rapid Antigen Testing. *Pediatrics* 2003;111:e666-e670.
20. Carceller-Blanchard A. Fiebre reumática aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:1-4.
21. Gossens H., Ferech M., Vander R., Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study .*The Lancet* 2005;365:579-587.
22. European antimicrobial resistance surveillance system annual report 2008. Disponible en www.rivm.nl/earss/