

ACTUALIZACIÓN EN LAS RECOMENDACIONES EN EL MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DE LA FARINGITIS AGUDA

Autores: Olga Calviño¹, Carles Llor¹, Silvia Hernández¹, Josep Maria Cots²

¹Médico de atención primaria. Centre de Salut Jaume I, Tarragona

²Médico de atención primaria. Centre de Salut La Marina, Barcelona

Correspondencia: olgacd@comt.es

Revisores: Ernest Vinyoles y Sebastià Juncosa

Publicado: enero 2015

Olga Calviño, Carles Llor, Silvia Hernández, Josep Maria Cots (2015)

Actualización en las recomendaciones en el manejo diagnóstico y terapéutico de la faringitis aguda

Available at: <http://pub.bsalut.net/butlleti/vol33/iss1/2>

*Este es un artículo es un articulo Open Access distribuido segons llicencia de Creative Commons
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)*

RESUMEN

En el artículo se realiza una revisión actualizada del manejo de la faringitis aguda en atención primaria. Varios estudios se han publicado en los últimos tres años sobre cuál sería el mejor manejo de esta patología, tanto en lo que se refiere a su diagnóstico como por otras estrategias que deberíamos que poner en marcha des de nuestras consultas. En cuanto al tratamiento, no hay novedades ya que la penicilina sigue siendo el mejor tratamiento para esta infección. No obstante, sería necesario impulsar un abordaje más racional, lo que implicaría identificar aquellos pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento antibiótico y evitar la sobreprescripción que se hace hoy día. Además, estudios realizados en el Reino Unido ponen de manifiesto que las complicaciones supurativas para dejar de tratar episodios bacterianos son muy raros en la actualidad.

MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DE LA FARINGITIS AGUDA

Es fundamental en atención primaria identificar las faringitis causadas por estreptococo del grupo A (EGA), ya que los pacientes que la presentan se pueden beneficiar del tratamiento antimicrobiano.

Este ha demostrado ser eficaz en la reducción, aunque de manera muy marginal, de la duración de los síntomas, concretamente en 16 horas¹. No obstante, esta diferencia es mayor en adolescentes y adultos jóvenes, ya que el tratamiento antimicrobiano puede reducir los síntomas de estos pacientes en aproximadamente dos días. En cambio, no parece que los niños se beneficien tanto de la terapia antibiótica^{2,3}. Además, el tratamiento antibiótico en la faringitis causada por EGA ha demostrado que reduce el número de complicaciones y también la incidencia de complicaciones no supurativas, como la fiebre reumática. Sin embargo, es necesario saber que el número de complicaciones por una faringitis no tratada es actualmente muy bajo en Europa⁴.

En los últimos años se están publicando artículos sobre los posibles beneficios del tratamiento antibiótico en otras causas de faringitis aguda⁵. Hay discusión sobre la necesidad de tratar la infección causada por otros estreptococos β -hemolíticos, principalmente la causada por los grupos C y G. El tratamiento antibiótico de la faringitis estreptocócica por estreptococo del grupo C podría estar asociado a una duración ligeramente más corta de los síntomas, aunque esta diferencia es muy marginal². También se debe comprobar que el estreptococo β -hemolítico del grupo C puede causar glomerulonefritis e incluso provocar algunos casos de fiebre reumática aguda. Hay más dudas sobre el beneficio del tratamiento antibiótico en las faringitis causadas por estreptococo del grupo G⁶. Otra causa que ha merecido mucha atención en los últimos años es la infección ocasionada por *Fusobacterium necrophorum*. Asimismo, no hay certeza de que el tratamiento antibiótico pueda reducir la

duración de los síntomas de la faringitis causada por este anaerobio⁵.

Con la evidencia disponible actualmente, el médico de atención primaria debe identificar la infección por EGA ya que estos casos deben ser tratados con antibióticos. El diagnóstico es generalmente clínico en nuestro país. Los hallazgos clínicos que a menudo acompañan a la faringitis aguda causada por EGA son dolor de garganta, muy frecuentemente de aparición abrupta, fiebre, dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, vómitos, inflamación y/o presencia de exudado faringoamigdalario, adenopatías laterocervicales dolorosas y ausencia de tos. No obstante, ninguno de estos factores es específico de la faringitis causada por EGA, ya que los criterios clínicos presentan poca validez a la hora de distinguir la causa estreptocócica de otras causas. Varios estudios han evaluado escalas de predicción clínica que aumentan la posibilidad de infección causada por EGA. La más conocida es la de Centor, que utiliza cuatro criterios: fiebre, exudado faringoamigdalario, adenopatías laterocervicales dolorosas y ausencia de fiebre, en que se suma un punto por cada uno de estos criterios, oscilando la puntuación global de 0 a 4⁷. Otra clasificación es la de McIsaac, en que se añade la edad a la escala anterior (añadiendo otro punto si la edad es de menos de 15 años)⁸. Recientemente, investigadores británicos han ideado otra escala, el denominado FeverPAIN (fiebre en las últimas 24 horas, purulencia, consulta al médico antes de los 3 primeros días de los síntomas (attendance), inflamación de las amígdalas y no tos o coriza)⁹. No obstante, esta escala se debe validar antes de poder utilizarse, y por tanto, se recomienda continuar utilizando la escala de Centor.

La evidencia es muy clara en el sentido de que los pacientes con ningún o sólo uno de estos criterios tienen un riesgo muy bajo de infección por la EGA y, por tanto, no requieren de ningún abordaje diagnóstico o terapéutico^{7,10}. Las guías de práctica clínica más influyentes como son la de la Infectious Diseases Society of America, la de la American College of Physicians o la del National Institute for Health and Clinical Excellence o NICE británico así lo recomiendan¹¹⁻¹³. Algunos autores recomiendan la prescripción diferida de antibióticos para los pacientes con un riesgo intermedio, como por ejemplo, aquellos con dos criterios (con un 10% de probabilidades de infección por EGA)^{9,14}. Además, el uso de esta estrategia se asocia con una menor probabilidad de complicaciones supurativas, comparable a lo que se obtiene cuando se prescribe tratamiento antibiótico inmediato¹⁵.

La mayoría de los expertos son de la opinión de que no se pueden utilizar estas escalas de puntuación clínica sin una evaluación adicional para el diagnóstico de faringitis por EGA porque los médicos estamos acostumbrados a sobreestimar la probabilidad de infección por esta causa^{11,12}. Esto se apoya en dos estudios de buena calidad donde se mostraba que los pacientes con cuatro criterios presentaban entre un 39 y un 57% de probabilidad de presentar un cultivo faríngeo positivo por EGA^{7,16}. Los porcentajes más altos se encuentran en estudios realizados en niños de 5 a 14 años y los más bajos, en aquellos de más de 15 años. Por tanto, el uso de estas escalas no es suficiente para saber con exactitud si un paciente tiene una faringitis causada por EGA o no. Un estudio reciente muestra que el uso sólo de criterios clínicos no se acompaña de unas razones de verosimilitud óptimas, ya que

en cualquier caso no son ni superiores a 5 ni a 0,2¹⁷. De hecho, la sensibilidad del juicio clínico varía entre el 49 y el 74% y la especificidad entre el 58 y el 76%¹⁸. Incluso, los médicos más experimentados son capaces de diagnosticar la faringitis EGA en no más del 75% de las ocasiones, basándose únicamente en criterios clínicos¹⁹. Además, los médicos de atención primaria evaluamos los diferentes criterios de Centor de manera distinta. Así, en España, los médicos son 28 más proclives a indicar tratamiento antibiótico con la presencia de exudado faringoamigdalario en una faringitis aguda que cuando este criterio no está presente en un paciente²⁰. Es importante señalar que hasta un 30% de las causas virales cursan con exudado amigdalario y en un 65% de los casos de etiología bacteriana, el exudado no hi está presente.

El cultivo faríngeo es la prueba de oro para conocer la etiología de la infección. Su principal inconveniente es el tiempo que se necesita para obtener resultados. En la década de los ochenta se empezaron a desarrollar pruebas de detección antigénica rápida de EGA, también denominada Strep A, en muestras faríngeas tomadas con escobillón. Estas técnicas tienen la ventaja de la disponibilidad del resultado en el momento de la consulta. Estas pruebas se basan en la extracción del ácido nitroso del antígeno de carbohidratos del EGA a partir de los microorganismos obtenidos de la garganta. Es de aplicación sencilla en la consulta médica, habiéndose de recoger la muestra con la ayuda de un depresor, inmovilizando la lengua, haciéndose la toma de la área amigdalario y de la pared posterior de faringe, así como de cualquier zona inflamada o ulcerada. Es imprescindible evitar que la torunda no toque úvula, mucosa bucal, labio o lengua,

tanto antes como después de la²¹ (Fig. 1). Los hisopos se depositan en cubetas o cubiletes y se añade un reactivo que contiene anticuerpos antiestreptocócicos. Las pruebas de detección antigénica rápida utilizados para el diagnóstico etiológico de la faringitis aguda tienen el inconveniente de que sólo detecta la presencia de la EGA pero no descarta otras etiologías, como aquellos producidos por estreptococos β -hemolíticos de los grupos C y G, las manifestaciones clínicas de las que pueden ser similares a la producida por la EGA. Estas pruebas ofrecen la ventaja de diagnosticar la faringitis estreptocócica en unos pocos minutos, con una especificidad asociada mayor del 95% cuando se utilizan en pacientes con dos o más criterios de Centor^{19,22}. Dado que el número de falsos positivos es muy bajo, estas pruebas rápidas permiten tomar decisiones terapéuticas bastante fiables. No obstante, su sensibilidad oscila entre el 60% y el 96%, utilizando el cultivo faríngeo como gold standard^{19,22,23}.

La validez del Strep A depende de la técnica de recogida de la muestra (pudiendo haber resultados falsos negativos cuando se obtiene poco material), área donde se recoge (la que ofrece mejor rendimiento es cuando se recoge en amígdalas y/o pared posterior de la faringe), procedimiento y condiciones del cultivo, probabilidad de infección estreptocócica (algunos autores han comprobado un sesgo de espectro, de forma que la sensibilidad del Strep A aumenta cuanto mayor es el número de criterios de Centor que presenta un paciente²⁴, presencia de otros gérmenes en la faringe (pudiendo presentarse resultados falsos positivos si la garganta de un paciente presenta un crecimiento importante de *Staphylococcus aureus*), uso de pruebas más allá de la fecha de

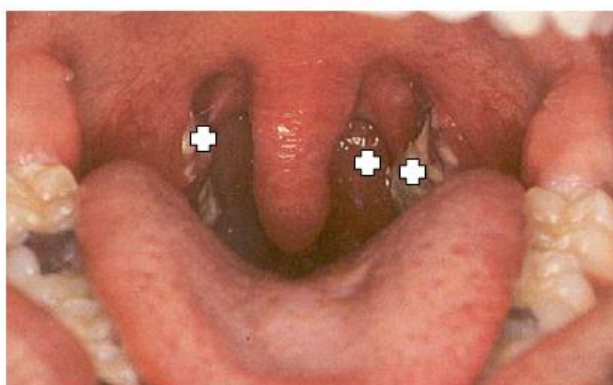
caducidad y marca comercial del Strep A²⁵. Otro aspecto que hay que considerar es que la positividad del Strep A no distingue infección aguda de estado de portador pero tampoco no lo hace el cultivo. Los porcentajes de portadores asintomáticos pueden llegar a ser del 30% y su prevalencia es más alta en los niños de 5 a 14 años pero en adultos no llega al 5%¹.

Se ha observado que los médicos que utilizan pruebas de detección antigénica rápida prescriben menos antibióticos en las faringitis que aquellos que no hacen^{26,27}. A pesar del elevado valor predictivo negativo de la prueba, los médicos españoles prescriben antibióticos en poco más del 30% de los casos con Strep A negativo, tal como se observó en un ensayo clínico realizado recientemente²⁷. Probablemente es debido a que estamos acostumbrados a recetar sistemáticamente antibióticos en pacientes con al menos dos criterios de Centor. Este alto porcentaje de prescripción de antibiótica también se ha observado en otros estudios y en otros

lugares, Así, por ejemplo, en un estudio retrospectivo de 6 años realizado en Suecia, se prescribieron también antibióticos en aproximadamente el 40% de los casos con resultados negativos del Strep A²⁸.

Aunque las infecciones por EGA pueden presentarse también en niños de menos de 4 años, la prevalencia de la infección por EGA en este grupo etario es francamente muy baja²⁹. Es importante destacar que las complicaciones no supurativas, como la fiebre reumática, son muy raras en este grupo de edad y el único beneficio del tratamiento es el de reducir la transmisión de persona a persona¹². Por eso, las sociedades científicas no recomiendan realizar un Strep A en este grupo de edad, excepto en el caso que se presenten factores de riesgo como contactos en casa con una historia de fiebre reumática^{11,12}. (Tabla 1).

Figura 1. Puntos en los que hay que recoger el frotis faringoamigdal



Hay que frotar alguna o algunas de las zonas de la figura. Si el paciente presenta exudado, hipertrofia o hiperemia amigdal, es suficiente con sólo frotar una amígdala. En caso de un paciente amigdalectomizado hay que recoger muestra en la pared posterior de la faringe

Tabla 1. ¿Cuándo es necesario recomendar la utilización de pruebas de detección antigénica rápida en la consulta?

Pacientes de 4 años o más con faringitis y ≥ 2 criterios de Centor
Fiebre o historia de fiebre
Exudado o hipertrofia amigdalares
Adenopatías laterocervicales dolorosas
Ausencia de tos
Pacientes < 4 años con faringitis y ≥ 2 criterios de Centor, sólo si
Presencia de brote comunitario per EGA
Paroniquia
Impétigo
Lengua en fresón
Rash escarlatiniforme

EGA: estreptococo del grupo A

Tabla 2. Tratamiento específico de la faringitis aguda por EGA

Antibiótico	Dosis	Duración
Primera elección		
Penicilina V (fenoximetilpenicilina)	500-800mg/12 h o 250 mg/8 h	7-10 días
Alternativas		
Penicilina G	1,2 millones de UI im	1 dosis
Amoxicilina	500 mg/12 h	7-10 días
Alérgicos a β-lactámicos		
Josamicina	1 g/12 h	10 días
Diacetilmidecamicina	600 mg/12 h	10 días
Antibióticos en recurrencias		
Amoxicilina y ácido clavulánico	500-125 mg/8 h	10 días
Clindamicina	300 mg/8 h	10 días

EGA: estreptococo del grupo A

RECOMENDACIONES

Matthys et al señalaron que el manejo de la faringitis aguda suponía uno de los puntos más importantes de desencuentro en las guías internacionales, principalmente en cuanto a la utilización de técnicas de detección antigénica rápida³⁰. Así, por ejemplo, un médico que trabaja en Reino Unido o en Holanda suele guiar su decisión , terapéutica sólo en base a criterios clínicos mientras que un médicos en Dinamarca o Francia lo hace con una combinación de criterios clínicos y pruebas de detección antigénica rápida a la hora de prescribir antibióticos en la faringitis aguda. La recomendación más racional es que estas pruebas se utilicen sólo en casos de probable infección estreptocócica. Todos los expertos y guías de práctica clínica están de acuerdo en que no es necesario testar y por tanto, tampoco no tratar con antibióticos aquellas faringitis sin ningún o un solo criterio de Centor. La presencia de dos criterios es indeterminada y en la actualidad, las directrices disponibles sugieren realizar el test rápido del Strep A, aunque la guía NICE considera que no se debe testar ni tampoco no tratar con antibióticos estas faringitis¹³, aunque si que recomiendan en este grupo realizar una prescripción diferida de antibióticos³¹. En un estudio publicado recientemente, Little et al vieron que los pacientes asignados a la prescripción diferida de antibióticos consumieron menos de la mitad de antibióticos que aquellos que fueron tratados de forma inmediata y re frecuentaron un 40% menos que aquellos que fueron tratados inmediatamente con antibióticos¹⁵. La mejor recomendación en

los pacientes con dos criterios de Centor es hacer el Strep A. En Reino Unido, el NICE aboga porque los clínicos consideren el tratamiento inmediato con antibióticos entre los pacientes que presentan tres o más criterios de Centor¹³. No obstante, en estos casos habría que recomendar el uso del Strep A. Las recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina de Familia en su última revisión aconseja en pacientes con dos o más criterios realizar una prueba de detección antigénica rápida³², de la misma forma que lo aconseja la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica³³. Además, se ha visto que al estrategia que ha demostrado presentar un cociente coste-efectividad más atractivo es el de realizar pruebas de detección antigénica rápida a los pacientes con mayor probabilidad de infección por EGA y tratar los casos positivos³⁴.

En cambio, no hay que testar cuando se piensa que la infección es viral ni en las faringitis recurrentes, ya que en estos casos, la validez del test rápido es menor³⁵. Hay dos reglas de oro que los médicos de familia deben conocer:

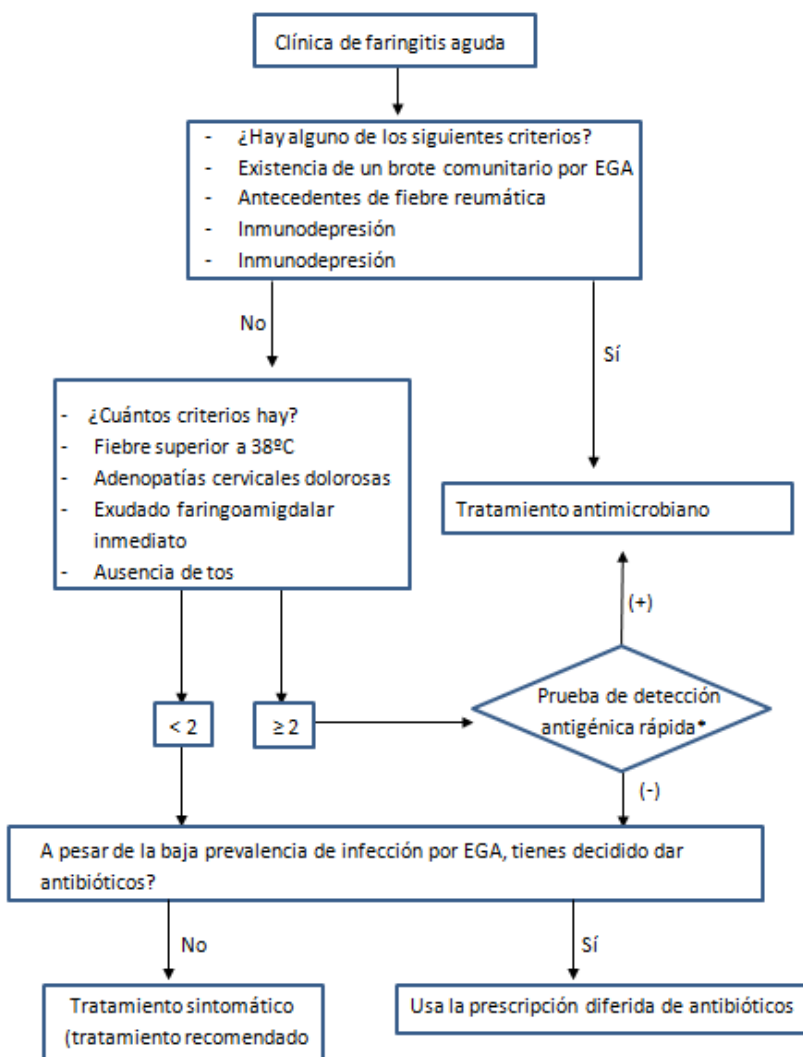
- Si decidimos tratar con antibióticos una faringitis aguda, entonces sería necesario que hiciéramos una prueba de detección antigénica rápida para EGA. Sólo así nos daremos cuenta de que en la mayoría de los casos su resultado es negativo.
- Si el resultado del test es positivo es necesario que prescribamos un antibiótico; si el resultado es negativo, no. Aunque si el clínico quiere dar antibióticos en estos casos (porqué el paciente se encuentra mal, considera que el paciente demanda este tratamiento, porque no se cree el resultado de la prueba, etc.), la mejor recomendación que se puede hacer es

utilizar la prescripción diferida de antibióticos (Fig. 2).

El tratamiento antibiótico recomendado debe ser la penicilina V o fenoximetilpenicilina, ya que la EGA ha sido y sigue siendo sensible a este antibiótico en todo el mundo³⁶. En el caso de alergia a los β -lactámicos hay que considerar la

prescripción de un macrólido. Aunque las resistencias de la EGA a los macrólidos se han reducido mucho en los últimos años en España, hay que seguir considerando un macrólido de 16 átomos, ya que los porcentajes de resistencia siguen siendo inferiores para estos últimos³⁷ (Tabla 2).

Figura 2. Abordaje recomendado en la faringitis aguda en pacientes de 4 años o más



*En caso de no disponer de técnicas antigénicas rápidas tratar sólo con antibióticos a los pacientes con al menos 3 criterios (guía NICE)

EGA: estreptococo del grupo A

BIBLIOGRAFÍA

1. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD000023.
2. Zwart S, Sachs AP, Ruijs GJ, Gubbels JW, Hoes AW, de Melker RA. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000;320:150–4.
3. Zwart S, Rovers MM, de Melker RA, Hoes AW. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ* 2003;327:1324.
4. Little P, Stuart B, Hobbs FD, Butler CC, Hay AD, Campbell J, et al; DESCARTE investigators. Predictors of suppurative complications for acute sore throat in primary care: prospective clinical cohort study. *BMJ* 2013;347:f6867.
5. Centor RM. Adolescent and adult pharyngitis: more than “strep throat”. *Arch Intern Med* 2012;172:852–3.
6. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD000023.
7. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981;1:239–46.
8. Mclsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998;158:75–83.
9. Little P, Hobbs FD, Moore M, Mant D, Williamson I, McNulty C, et al; PRISM investigators. Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ* 2013;347:f5806.
10. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and Mclsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med* 2012;172:847–52.
11. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009;119:1541–51.
12. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012;55:1279–82.
13. NICE, Short Clinical Guidelines Technical Team. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008. Respiratory tract infections — antibiotic prescribing. Guideline number 69.
14. Llor C, Calviño O, Hernández S, Crispí S, Pérez-Bauer M, Fernández Y, et al. Repetition of the rapid antigen test in initially negative supposed streptococcal pharyngitis is not necessary in adults. *Int J Clin Pract* 2009;63:1340-4.
15. Little P, Stuart B, Hobbs FD, Butler CC, Hay AD, Delaney B, et al; DESCARTE investigators. Antibiotic prescription

strategies for acute sore throat: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:213–9.

16. Mclsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA* 2004;291:1587–95.

17. Le Marechal F, Martinot A, Duhamel A, Pruvost I, Dubos F. Streptococcal pharyngitis in children: a meta-analysis of clinical decision rules and their clinical variables. *BMJ Open* 2013;3:3.

18. Andersen JS, Borrild NJ, Hoffmann S. Antibiotics for sore throats. Potential of antigen detection tests. *BMJ* 1995; 310:58–9.

19. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:571–80.

20. Llor C, Cots JM, Bjerrum L, Cid M, Guerra G, Arranz X, et al. Antibiotic prescribing in respiratory tract infections and predictive factors for their use. *Aten Primaria* 2010;42:28–35.

21. Brien JH, Bass JW. Streptococcal pharyngitis: optimal site for throat culture. *J Pediatr* 1985;106:781–3.

22. Tanz RR, Gerber MA, Kabat W, Rippe J, Seshadri R, Shulman ST. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. *Pediatrics* 2009;123:437–44.

23. Stewart EH, Davis B, Clemans-Taylor BE, Littenberg B, Estrada CA, Centor RM. Rapid antigen group A streptococcus test to diagnose pharyngitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e111727.

24. Hall MC, Kieke B, Gonzales R, Belongia EA. Spectrum bias of rapid antigen detection for group A beta-hemolytic

streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Pediatrics* 2004;114:182–6.

25. Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hickner JM, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001;134:509–17.

26. Maltezou HC, Tasgrigis V, Antoniadou A, Galani L, Douros C, Katsarolis I, et al. Evaluation of a rapid antigen detection test in the diagnosis of streptococcal pharyngitis in children and its impact on antibiotic prescription. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1407–12.

27. Llor C, Madurell J, Balagué-Corbella M, Gómez M, Cots JM. Impact on antibiotic prescription of rapid antigen detection testing in acute pharyngitis in adults: a randomised clinical trial. *Br J Gen Pract* 2011;61:e244–51.

28. Neumark T, Brudin L, Mölsted S. Use of rapid diagnostic tests and choice of antibiotics in respiratory tract infections in primary healthcare — a 6-y follow-up study. *Scand J Infect Dis* 2010;42:90–6.

29. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010;126:e557–64.

30. Matthys J, De Meyere M, van Driel ML, De Sutter A. Differences among international pharyngitis guidelines: not just academic. *Ann Fam Med* 2007;5:436–43.

31. Little P, Hobbs FD, Moore M, Mant D, Williamson I, McNulty C, et al; PRISM investigators. PRISM (Primary care Streptococcal Management (PRISM) study: in vitro study, diagnostic cohorts and a pragmatic adaptive randomised controlled trial with nested qualitative study and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess* 2014;18:1–101.

32. Molero JM, Alcántara JD, Ballester A, Boada A, Gómez M, Ocampo M.

Infecciones del aparato respiratorio superior. En: Cots JM, Monedero J, Arranz J, Gómez M, Morató ML, Sánchez C (editores). Manual de enfermedades infecciosas en Atención Primaria 3ª ed. Barcelona: semFYC Ediciones; 2010;9–41.

33. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, et al: Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 1):1–28.

34. Giráldez-García C, Rubio B, Gallegos-Braun JF, Imaz I, González-Enríquez J, Sarriá-Santamera A. Diagnosis and management of acute pharyngitis in a paediatric population: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Pediatr* 2011;170:1059–67.

35. Kurien M, Stanis A, Job A, Brahmadathan TK. Throat swab in the chronic tonsillitis: how reliable and valid is it? *Singapore Med J* 2000;41:324–6.

36. Ralph AP, Carapetis JR. Group A streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;368:1–27.

37. Montes M, Tamayo E, Mojica C, García-Arenzana JM, Esnal O, Pérez-Trallero E. What causes decreased erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*? Dynamics of four clones in a southern European region from 2005 to 2012. *J Antimicrob Chemother*. 2014 doi: 10.1093/jac/dku039.