

7

CLARITROMICINA EN AMIGDALOFA- RINGITIS AGUDA ESTREPTOCOCCICA

- * Hugo Trujillo
- ** Jaime A. Robledo
- *** María A. Pérez.
- **** Rogelio Londoño
- ***** María P. Posada
- ***** Gloria I. Mejía
- ***** María C. Tamayo
- ***** Jaime A. López

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo estudiar la eficacia y seguridad de la claritromicina en pacientes de 10 o más años de edad con diagnóstico de amigdalofaringitis aguda estreptocócica. De 188 pacientes estudiados, 43 (22.8%) tuvieron la prueba rápida (Test Pack Strep A) y el cultivo positivo para *Streptococcus pyogenes*; 40 fueron tratados con claritromicina a una dosis de 250 mgs/12 horas/10 días. Todas las cepas de *S. pyogenes* identificadas resultaron ser sensibles in vitro a este nuevo macrólido. En la evaluación clínica, 5-7 días post-tratamiento, 39 (97%)

-
- * Pediatra Infectólogo. Pediatra del Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU). Investigador y Jefe de la sección de bacteriología de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín.
 - ** Médico, Microbiólogo-Parasitólogo. Investigador de la sección de bacteriología de la CIB.
 - *** Médica Pediatra, Bienestar Universitario, Universidad Pontificia Bolivariana (UPB), Medellín.
 - **** Pediatra. Profesor Titular de Pediatría, Universidad de Antioquia (U. de A.).
 - ***** Médica, Policía Metropolitana, Medellín.
 - ***** Bacterióloga CIB.
 - ***** Bacterióloga CIB.
 - ***** Médico, residente de Microbiología- Parasitología, UPB.

Solicitud de separatas: Hugo Trujillo, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), A.A. 7378, Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), 8 piso, Medellín

estaban clínicamente curados y el restante presentó mejoría. La evaluación bacteriológica demostró erradicación de la bacteria en 37 (92.5%) y persistencia o recaída en los 3 restantes. Se presentaron pocos efectos adversos y ninguno de ellos obligó a suspender el tratamiento. La claritromicina resultó ser efectiva y bien tolerada en el tratamiento de la amigdalofaringitis aguda estreptocócica.

Palabras Clave: Streptococcus pyogenes, amigdalitis aguda, faringitis aguda, claritromicina.

SUMMARY

Forty patients 10 years of age or older with acute Group A streptococcal pharyngotonsillitis were treated with the new macrolide Clarithromycin 250 mg bid for 10 days. Minimal inhibitory concentration to Clarithromycin varied from 0.06 mcg/ml to 0.5 mcg/ml. The clinical cure rate was 97%; 3% presented improvement. The bacteriologic cure rate was 92.5%. Mild adverse reactions were observed in 6 patients. In conclusion Clarithromycin is an effective and well tolerated drug for Group A streptococcal pharyngotonsillitis.

Key words: Streptococcus pyogenes, tonsillitis, pharyngitis, clarithromycin.

INTRODUCCION

La amigdalofaringitis aguda (AFA) es una de las principales causas de consulta y su etiología en la mayoría de los casos es un agente viral (1). El estreptococo β hemolítico del grupo A (EBHA) es la bacteria más importante por su frecuencia, 15-30% de los casos (2), y por las complicaciones supurativas y no supurativas que de la infección pueden derivarse, como la fiebre reumática y la glomerulonefritis aguda.

El tratamiento antimicrobiano acorta el tiempo sintomático y transmisible de la enfermedad, además previene las complicaciones si se administra oportunamente (3-5).

La penicilina continúa siendo el antibiótico de elección a pesar de cuatro décadas de utilización y de las altas tasas de falla en la cura bacteriológica reportadas, hasta de un 38% según los diferentes estudios (6-11). Las posibles causas de estos fracasos terapéuticos son: 1. La administración del antibiótico por un lapso de tiempo menor de lo adecuado (8), 2. la presencia de bacterias β lactamasas positivas en la faringe (7,12), 3. la infección por cepas de *S. pyogenes* tolerantes a la penicilina (7,13) y 4. el estado de portador (6,8).

Las observaciones anteriores y teniendo en cuenta el resurgimiento reciente de infecciones graves por cepas de *S. pyogenes* (14), permite considerar y evaluar nuevas alternativas de tratamiento. La claritromicina es un nuevo macrólido derivado de la eritromicina, que posee un espectro de acción similar a su precursor; pero las modificaciones en su estructura lo convierte en un producto más activo in vitro contra bacterias tales como: *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, *L. pneumophila*, *M. catarrhalis*, *P. multo-*

cida, *C. trachomatis* y *M. pneumoniae* (15-17). A diferencia de la eritromicina, su metabolito, la 14-hidroxi-claritromicina, es activo y actúa sinérgicamente contra algunos microorganismos como es el caso del *H. influenzae* (18). Otras ventajas que tiene la claritromicina sobre la eritromicina son la mejor biodisponibilidad, por lo cual alcanza niveles más altos y persistentes en los tejidos y la mayor estabilidad en medios ácidos. Esto permite su administración en una a dos dosis diarias y la disminución de los efectos colaterales de tipo gastrointestinal.

El presente estudio tuvo como objetivo principal evaluar la eficacia y seguridad de la claritromicina en el tratamiento de la AFA causada por EBHA en pacientes de 10 o más años de edad.

PACIENTES Y METODOS

Esta investigación hizo parte de un estudio multicéntrico, abierto, no comparativo, para evaluar la eficacia y seguridad de la claritromicina en el tratamiento de la AFA causada por EBHA en pacientes de 10 o más años de edad.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos (de 10 o más años de edad) que consultaron por fiebre y odinofagia y al menos un signo de faringitis como eritema y/o exudado faríngeo o nódulos linfáticos cervicales dolorosos. A cada paciente se le realizaron dos hisopados de faringe y amígdalas empleando escobillones de algodón y de dacrón estériles. La muestra obtenida con el escobillón de dacrón se utilizó para detectar la presencia de antígeno de EBHA por un inmunoensayo enzimático rápido comercial (Test Pack Strep A de laboratorios Abbott, EUA); y el frotis obtenido con el escobillón de algodón se empleó para cultivo, y así confirmar el

diagnóstico de AFA por EBHA. Se admitieron al estudio sólo aquellos pacientes que presentaron la prueba rápida positiva y el cultivo positivo para EBHA sin importar el número de colonias identificadas. De cada paciente se obtuvo su consentimiento verbal para participar en la investigación. Se excluyeron del estudio pacientes embarazadas o en riesgo de embarazo, con historia de hipersensibilidad a los macrólidos, administración concomitante o dos semanas antes de otro(s) antibiótico(s), administración de penicilina de larga acción hasta seis semanas antes, anomalías hematológicas, insuficiencia renal o hepática, con historia de fiebre reumática o enfermedad valvular cardíaca de otra etiología, escarlatina, y pacientes con numerosas alergias o asma severa.

Los cultivos se realizaron en agar tripticasa soya (BBL, Becton Dickinson, Cockville, USA) con 5% de sangre de carnero y cristal violeta a una concentración de 1 mcg/ml y se incubaron en atmósfera de CO₂ a 37°C por 24 a 48 horas. Los aislamientos se identificaron por los procedimientos estándares de microbiología (19). Los criterios para calificar el crecimiento del EBHA fueron los siguientes: escasos (10 colonias o menos), leve (11-50 colonias), moderado (> 50 colonias) y elevado (predominio o cultivo puro de EBHA). Las cepas aisladas de EBHA se sometieron a pruebas de sensibilidad in vitro por difusión en agar por el método de Kirby-Bauer (20) para los siguientes antibióticos: claritromicina, cefalotina, ampicilina, penicilina y eritromicina. Además se realizó determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) para la claritromicina por un micrométodo de dilución en caldo (21). Se utilizaron discos de claritromicina de 15 mcg y las cepas se consideraron sensibles cuando presentaban un halo de inhibición de crecimiento > 15 mm y una CIM < 2

mcg/ml. Los pacientes que ingresaron en el estudio recibieron la claritromicina a una dosis de 250 mgs cada 12 horas, vía oral, por 10 días. Un paciente se consideró evaluable si había consumido al menos el 70% (14 tabletas) del antibiótico.

Se realizó evaluación clínica y microbiológica al ingreso, a los 5-7 días de iniciado el tratamiento y a los 5-7 días de terminado el mismo. Los síntomas y signos evaluados incluyeron: odinofagia, la cual se definió como ausente; leve, en caso de presentar alguna dificultad para tragar y dolor fácilmente tolerable; moderada, ante la presencia de dolor intermitente presente o no y dificultad para tragar; y severa, como la presencia de dolor continuo al tragar o no y mucha dificultad para tragar. Los síntomas como cefalea, vómito, dolor abdominal, adenomegalia cervical dolorosa, eritema faríngeo, exudado faríngeo, hipertrofia de amígdalas y fiebre (temperatura oral > 37.8° C), se describieron como presentes o ausentes.

Se realizaron las siguientes pruebas de laboratorio al ingreso y a los 5-7 días postratamiento: química sanguínea, cit químico de orina, hemoleucograma con sedimentación, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, recuento de plaquetas y antistreptolisinas O (AELO). Se consideró como significativo un aumento de dos o más diluciones en el título de AELO entre el suero tomado en el estado agudo de la enfermedad y el suero del período de convalecencia.

La evaluación final se realizó a los 5-7 días postratamiento y los criterios clínicos se definieron de la siguiente manera: Curación, si los síntomas y signos desaparecían completamente; mejoría, si los síntomas y signos disminuían sin desaparecer completamente; y falla, en

caso de que los síntomas y signos no mejoraran.

La respuesta bacteriológica al tratamiento se evaluó de la siguiente forma: Erradicación, si el cultivo de garganta obtenido a los 5-7 días postratamiento era negativo para EBHA; recaída, en caso de ausencia del EBHA aislado al ingreso en el cultivo realizado al 5-7 día del tratamiento con la reaparición del mismo EBHA (igual serotipo) en el cultivo obtenido al 5-7 día postratamiento; reinfección, si el cultivo era negativo para el EBHA aislado al ingreso pero con la presencia de otro EBHA (diferente serotipo) al 5-7 día postratamiento; y persistencia, si los dos cultivos de control eran positivos para EBHA. No fue posible serotipificar las cepas de EBHA; por lo tanto no se logró diferenciar entre recaída y reinfección.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Las variables evaluables mediante puntajes fueron analizadas por el procedimiento no paramétrico de Wilcoxon y Wilcoxon con el objeto de comparar los diferentes controles vs. el valor basal.

Las variables en que se consignaba la presencia o ausencia del síntoma/sig-

no fueron analizadas mediante el test Q de Cochran. Los datos cuantitativos de laboratorio fueron analizados mediante la técnica de análisis de varianza y los diferentes controles fueron comparados con el valor de Ingreso mediante el test T de Dunnett. La tasa de curación clínica se definió como el porcentaje de pacientes clínicamente evaluables de los cuales la respuesta clínica se determinó como curación clínica.

La tasa de erradicación bacteriológica del EBHA se definió como el porcentaje de EBHA evaluable erradicado a los 5-7 días postratamiento.

RESULTADOS

Se estudiaron 188 pacientes de 10 o más años de edad con diagnóstico clínico de AFA entre Noviembre/90 y Enero/92; 43 (22.8%) de ellos presentaron el Test Pack Strep A y el cultivo para EBHA positivos; 40 ingresaron al estudio y 3 fueron excluidos por no cumplir todos los criterios de inclusión. De los 40 pacientes que ingresaron, 22 eran mujeres y con edades comprendidas entre 10 y 56 años, con una media de 18 años (Tabla 1).

TABLA 1: EDAD Y SEXO DE 40 PACIENTES CON AFA POR EBHA TRATADOS CON CLARITROMICINA

EDAD (AÑOS)	SEXO		TOTAL
	M	F	
10 - 15	14	12	26
16 - 20	0	4	4
> 20	4	6	10
TOTAL	18	22	40

Cinco de los pacientes con diagnóstico clínico de AFA tuvieron resultados discordantes entre las pruebas diagnósticas. Dos de ellos presentaron el cultivo positivo para EBHA y el Test Pack negativo, para una sensibilidad este último del 93.4%; mientras que 3 pacientes presentaron el Test Pack positivo y cultivo negativo para EBHA, lo cual resulta en una especificidad del 98.5% (Tabla 2). El crecimiento del EBHA en el cultivo de ingreso se clasificó como leve, moderado y elevado en el 82.5% de los casos (Tabla 3). Todas las

cepas de EBHA aisladas demostraron ser sensibles a todos los antibióticos ensayados por el método de difusión en agar. El mismo resultado se obtuvo con la claritromicina en la determinación de la CIM por el método de dilución en caldo (Figura 1).

Si se analiza la evolución de cada uno de los síntomas y signos de la AFA en los pacientes tratados con claritromicina, observamos como la odinofagia desapareció en el 81.6% de los pacientes entre el día 5 y el 7 de tratamiento

TABLA 2: RESULTADOS DEL TEST PACK STREPT A Y EL CULTIVO EN 40 PACIENTES CON DIAGNOSTICO CLINICO DE AFA

Cultivo	TEST PACK STREPT A	
	Negativo	Positivo
Negativo	140	3
Positivo	2	43
TOTAL	188	

TABLA 3: CALIFICACION DEL CRECIMIENTO BACTERIANO AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON CLARITROMICINA EN 40 PACIENTES CON AFA POR EBHA.

Bacteria	CRECIMIENTO BACTERIANO	No. PACIENTES (%)
S. pyogenes	Escaso	5 (12.5)
	Leve	6 (15.0)
	Moderado	13 (32.5)
	Elevado	14 (35.0)
	Sin especificar	2 (5.0)
TOTAL		40

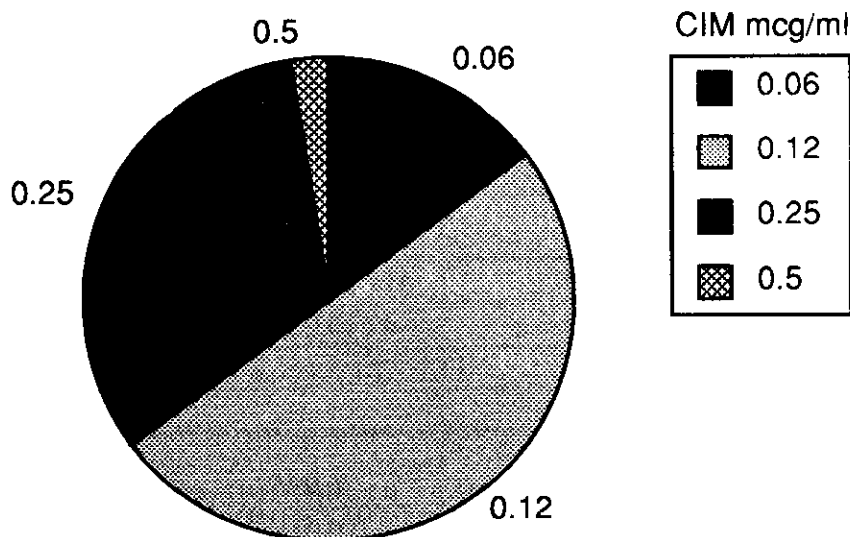
Escaso: ≤ 10 colonias

Leve: 11 - 50 colonias

Moderado: > 50 colonias

Elevado: Predominio o cultivo puro

FIGURA 1: CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA A LA CLARITROMICINA EN 40 CEPAS DE EBHA.



(Tabla 4), la cefalea en el 88.2%, el dolor abdominal en el 100% y la presencia de linfadenopatías cervicales dolorosas en el 51.5% (Tabla 5). La fiebre presente en 28 pacientes al comenzar el tratamiento había desaparecido en todos ellos del día 5 al 7 de tratamiento; y la faringitis, evaluada por la odinofagia, la presencia de eritema faríngeo con o sin exudado, también había mejorado significativamente para este tiempo (Tabla 6). La evaluación clínica del día 5 al 7 postratamiento demostró curación en 39 (97%) y mejoría en el paciente restante en el cual la odinofagia había disminuido en severidad y la cefalea presente al ingreso había desaparecido; pero continuaba con eritema faríngeo y nódulos cervicales dolorosos. Los cultivos de control fueron negativos para EBHA en este paciente. Con respecto a la evolución bacteriológica solo un paciente (2.5%) tuvo el cultivo positivo para EBHA al 5-7 día de tratamiento, mientras que 3 (7.5%) lo tuvieron del día 5 al 7 postratamiento. En estos tres pacientes el

crecimiento se clasificó como leve en uno de ellos y moderado en los dos restantes. Todos estaban asintomáticos en el día de control. En conclusión, se logró erradicación del EBHA en 37 (92.5%) de los casos y se demostró recaída o reinfección en 3 (7.5%) de ellos.

Con relación a los títulos de antiestreptolisinas O (AELO) se demostró elevación de los títulos en dos o más diluciones en 10 (30%) de 33 pacientes, en los cuales se logró obtener los sueros en la fase aguda y de convalecencia de la enfermedad.

Se presentaron reacciones adversas en 6 (15%) de los pacientes tales como cefalea, dolor abdominal, náuseas y diarrea. Todas de carácter leve a moderado y en ningún caso obligó a suspender el tratamiento. Los resultados de las pruebas de hematología y química sanguínea realizadas pre y postratamiento no demostraron cambios significativos.

TABLA 4: EVOLUCION DEL SINTOMA ODINOFAGIA EN 38 PACIENTES CON AFA POR EBHA TRATADOS CON CLARITOMICINA

Puntaje	No. DE PACIENTES (%)		
	Tratamiento		Post-tratamiento
	1	5 - 7	Día
0	0	31 (81.6)	37 (94.7)
1	1 (2.6)	4 (10.5)	1 (2.6)
2	13 (34.2)	3 (7.9)	0
3	24 (63.2)	0	0
Puntaje Promedio	2.61	0.26	0.03
Nivel p de significancia		<0.01	<0.01

0: Ausente 1: Leve 2: Moderado 3: Severo

TABLA 5: EVOLUCION DE LOS SINTOMAS CEFALEA, DOLOR ABDOMINAL Y LINFADENOPATIAS EN PACIENTES CON AFA POR EBHA TRATADOS CON CLARITROMICINA

Síntoma		Tratamiento		Post -	CHI ²
		Día	5 - 7	Tratamiento	
		1	5 - 7	Día	
				4 - 6	
Cefalea	NA	34	4	2	56.71
	%	89.4	10.5	5.26	P < 0.01
Dolor Abdominal	NA	9	0	3	11.45
	%	24.3	0	8.11	p < 0.01
Adenopatía	NA	33	17	7	38.22
	%	86.8	44.7	18.4	p < 0.01

NA: Número de pacientes con respuesta afirmativa.

TABLA 6: EVOLUCION DE LA FARINGITIS EN 38 PACIENTES CON AFA POR EBHA TRATADOS CON CLARITROMICINA

Puntaje	Tratamiento		Post-tratamiento
	Día		Día
	1	5 - 7	4 - 6
0	0	21 (55.3)	28 (73.7)
1	10 (26.3)	16 (42.1)	10 (26.3)
2	28 (73.7)	1 (2.6)	0
Puntaje Promedio	1.74	0.47	0.26
Nivel p de significancia		p< 0.01	p< 0.01

0: Ausente 1: Eritema sin exudado 2: Eritema con exudado

DISCUSION

En el presente estudio la prevalencia de la AFA causada por el EBHA en pacientes de 10 o más años de edad fue del 22.8%. En trabajos anteriores realizados por nuestro grupo de investigación la prevalencia se encontró entre el 12.3% y el 27.7%, siendo mayor en el grupo de escolares (22).

El diagnóstico de AFA producida por EBHA no es sencillo debido a la presencia de portadores normales de la bacteria en la faringe. Clásicamente se ha definido como portador aquel paciente que presenta un cultivo de garganta positivo para EBHA, pero sin una respuesta inmunológica significativa frente al reto antigénico que representa la bacteria. La serología por ser un método retrospectivo de diagnóstico no es un medio práctico para diferenciar infectados de portadores, además existen cuestionamientos sobre el verdadero valor de la detección de anti-

cuerpos en el diagnóstico de la AFA por EBHA (23). Varios estudios han demostrado que el tratamiento temprano modifica la respuesta inmunológica; y esto explicaría en parte el número reducido de pacientes (30%) con cambios significativos en los títulos de AELOS en el presente estudio; sin embargo, al menos otra investigación señala la no influencia en la producción de anticuerpos como consecuencia del tratamiento (23).

En otro intento de resolver la situación mencionada, se ha pretendido correlacionar el recuento de colonias obtenido del cultivo de faringe con el diagnóstico correcto. Sin embargo hasta un tercio de los pacientes con cultivos positivos para EBHA con recuentos de 1 a 9 colonias demuestran una elevación significativa en los títulos de anticuerpos (24).

En el presente trabajo la sensibilidad del Test Pack Strep A (Abbott, USA)

comparada con el método de cultivo descrito, fue superior al 77% y 90% reportados con anterioridad (25); quizás este resultado se deba a las mejoras implementadas en la prueba rápida a partir de estos estudios. La especificidad del 98.5% coincide con la obtenida en los estudios mencionados. Las anteriores observaciones refuerzan la recomendación de tratar a aquellos pacientes con AFA y una prueba rápida positiva para EBHA, realizando el cultivo de faringe en los pacientes con un resultado negativo.

El tratamiento de la AFA por EBHA tiene como objetivos acortar el período sintomático y transmisible de la enfermedad y evitar las complicaciones supurativas y no supurativas. Se ha demostrado que el tratamiento temprano acorta el período sintomático de la enfermedad y la incapacidad laboral o escolar que de la misma pueden derivarse (3). En general, todos los estudios que evalúan antibióticos tipo penicilina, cefalosporinas o macrólidos demuestran curación o mejoría en cerca del 100% de los pacientes, y el presente trabajo no ha sido la excepción; sin embargo hay que tener presente que aun sin tratamiento los pacientes pueden hacerse asintomáticos en 3 a 4 días (25).

Es en la curación bacteriológica en donde existen discrepancias en relación con la efectividad de los diferentes antibióticos para erradicar el EBHA. La penicilina en sus diferentes formulaciones logra una efectividad que va del 68% al 97% (5-11,28); las cefalosporinas tienen en promedio una efectividad del 92% (10); mientras que los diferentes compuestos de la eritromicina alcanzan una efectividad comprendida entre el 86% y el 94% (26,27). En el presente estudio la claritromicina logró erradicar por lo menos el 92.5% de los aislamientos iniciales. Este hallazgo es

similar al obtenido en investigaciones precedentes en donde se reportan curaciones bacteriológicas del 87% al 98% (28-30).

Un estudio *in vitro* demostró que la claritromicina fue el compuesto más activo contra el EBHA comparado con otros antiguos y nuevos macrólidos con una CIM de 0.015 mcg/ml para todas las cepas analizadas (17). En el presente estudio todos los aislamientos iniciales y post-tratamiento demostraron ser sensibles *in vitro* a la claritromicina; y la CIM varió entre 0.06-0.5 mcg/ml.

Los resultados clínicos y bacteriológicos unidos a la baja frecuencia y tolerancia de los efectos adversos, y la posibilidad de administración oral dos veces por día (16), hacen de este nuevo macrólido una buena alternativa en el tratamiento de la AFA causada por EBHA.

AGRADECIMIENTOS

A Abbott Laboratorios de Colombia, S.A. y a su Director Médico, Dr. Jairo Bonilla por el patrocinio de la presente investigación. Al personal médico del centro de salud "Civitón", Medellín y al Dr. Bernardo Posada, médico internista, por la remisión de pacientes.

REFERENCIAS

1. Gwaltney JM Jr. Pharyngitis. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York; 1990: 493-498.
2. McMillan JA, Sandstrom C, Weiner LB, Forbes BA, et al. Viral and bacterial organisms associated with acute pharyngitis in a school-aged population. J Pediatr 1986; 109: 747-752.
3. Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK, Wright L. Effect of antibiotic therapy on

- the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985; 106: 870-875.
4. Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985; 253: 1271-1274.
 5. El-Daher NT, Hijazi SS, Rawashdeh NM, et al. Immediate vs. delayed treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin V. *Ped Infect Dis J* 1991; 10: 126-130.
 6. Chaudhary S, Bilinsky SA, Hennessy JL, et al. Penicillin V and rifampin for the treatment of group A streptococcal pharyngitis: A randomized trial of 10 days penicillin vs 10 days penicillin with rifampin during the final 4 days of therapy. *J Pediatr* 1985; 106: 481-486.
 7. Smith TD, Huskins C, Kim KS, Kaplan EL. Efficacy of β -lactamase-resistant penicillin and influence of penicillin tolerance in eradicating streptococci from the pharynx after failure of penicillin therapy for group A streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1987; 110: 777-782.
 8. Schwartz RH, Wientzen RL, Pedreira F, et al. Penicillin V for group A streptococcal pharyngotonsillitis. A randomized trial of seven vs ten days' therapy. *JAMA* 1981; 246: 1790-1795.
 9. Stillerman M. Comparison of oral cephalosporins with penicillin therapy for group A streptococcal pharyngitis. *Ped Infect Dis J* 1986; 5: 649-654.
 10. 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: 275-281.
 11. Gastanaduy AS, Kaplan E, Huwe BB, McKay C, Wannamaker LW. Failure of penicillin to eradicate group A streptococci during an outbreak of pharyngitis. *Lancet* 1980; ii: 498-502.
 12. Brook I. The role of β -lactamase-producing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar infection. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 601-607.
 13. Kim KS, Kaplan EL. Association of penicillin tolerance with failure to eradicate group A streptococci from patients with pharyngitis. *J Pediatr* 1985; 107: 681-684.
 14. Schwartz B, Facklam RR, Breiman RF. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. *Lancet* 1990; 336: 1167-1171.
 15. Kirst HA, Sides GD. New directions for macrolide antibiotics: Structural modifications and in vitro activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1413-1418.
 16. Kirst HA, Sides GD. New directions for macrolide antibiotics: Pharmacokinetics and clinical efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1419-1422.
 17. Hardy DJ, Hensey DM, Beyer JM, et al. Comparative in vitro activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1710-1719.
 18. Hardy DJ, Swanson RN, Rode RA, et al. Enhancement of the in vitro and in vivo activities of clarithromycin against *Haemophilus influenzae* by 14-hydroxy-clarithromycin, its major metabolite in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1407-1413.
 19. Facklam RR, Washington JA II. Streptococcus and related catalase-negative gram-positive cocci. In: Balows A, Hausler WL Jr, Hermann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington: American Society for Microbiology; 1991: 238-257.
 20. National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1983. Reference agar dilution procedure for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. Approved Standard M11-A. NCCLS, Villanova, PA.
 21. National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1983. Standard methods for

dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria which grow aerobically. Tentative standard M7-T. NCCLS, Villanova, PA.

22. Pérez MA, Trujillo H, Mejía GI. Estudio clínico de las amigdalofaríngeas agudas. *Medicina UPB* 1986; 5: 87-96.
23. Gerber MA, Randolph MF, Mayo DR. The group A streptococcal carrier state. *AJDC* 1988; 142: 562-565.
24. Kellog JA, Manzella JP. Detection of group A streptococci in the laboratory or physician's office. *JAMA* 1986; 255: 2638-2642.
25. Gerber MA. Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 820-824.
26. Derrick CW, Dillon HC. Streptococcal pharyngitis therapy. A comparison of two erythromycin formulations. *AJDC* 1979; 133: 1146-1148.
27. Shapera RM, Hable KA, Matsen JM. Twice daily for streptococcal pharyngitis, penicillin phenoxymethyl or G benzathine compared. *JAMA* 1973; 226: 531-535.
28. Stein GE, Christensen S, Mummaw N. Comparative study of clarithromycin and penicillin V in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 949-953.
29. Levenstein JH. Clarithromycin versus penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1991; 27 Suppl. A: 67-74.
30. Bachand RT Jr. A comparative study of clarithromycin and penicillin VK in the treatment of outpatients with streptococcal pharyngitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1991; 27 Suppl. A: 75-82.