

Eficacia de la gammaglobulina intramuscular estándar, en dosis única en niños con herpes faríngeo

Dr. Ulises Reyes Gómez¹
Intensivista Nora Patricia Sánchez Chávez²
Dr. Ulises Reyes Hernández¹
Dr. Marte Hernández Porras³
Dr. Gerardo López Cruz¹
QFB. Diana Piedad Reyes Hernández¹
Est. Katy Lizeth Reyes Hernández¹
Dr. Ernesto Garzón-Sánchez⁴

¹Departamento de investigación, consulta externa de pediatría de la Clínica Diana de especialidades, Oaxaca

²Hospital Regional Presidente Juárez ISSSTE, Oaxaca

³Departamento de infectología del Instituto Nacional de Pediatría, México

⁴Director Médico, Hospital de la niñez Oaxaqueña, Oaxaca

Correspondencia:

Dr. Ulises Reyes Gómez

Dirección Médica, Clínica Diana de especialidades

Símbolos Patrios 747 Col. Agraria, Oaxaca Telefax: (0195151) 4-36-90

Correo electrónico: reyes_gu@yahoo.com.mx

RESUMEN

Objetivo: Valorar la efectividad de la gammaglobulina intramuscular en herpes faríngeo. **Método:** Estudio prospectivo, observacional, descriptivo en pacientes pediátricos atendidos del 1 de junio de 2000 al 31 de mayo 2010 en un clínica privada. Se incluyó a los pacientes con un cuadro clínico compatible que no hubieran recibido antivirales ni tratamiento tópico. Se excluyó a quienes requerían vacunación de su esquema habitual cuatro semanas después y que las madres no aceptaran el tratamiento. Se aplicó gammaglobulina intramuscular estándar de 0.02 a 0.03 mL/kilo en dosis única. Se vigilaron las reacciones secundarias inmediatas. Para la valoración estadística se aplicó correlación no paramétrica, (Rho de Spearman) y el coeficiente de determinación R². **Resultados:** Analizamos 87 pacientes: 68 lactantes, 15 preescolares y 4 escolares; el tiempo de evolución del cuadro clínico fue en promedio menor a 48 horas en 43 pacientes, de 2 a 5 días en 35 pacientes y mayor a 5 días en 9 pacientes. La evolución fue favorable en menos de 48 horas después de la aplicación en 71 casos (81.6%); mejoría en 96 horas en 7 pacientes (8%) y sin mejoría en 9 pacientes (10.3%). Un paciente tuvo una reacción secundaria leve a la gammaglobulina. El coeficiente de correlación (Rho de Spearman) entre las variables: aplicación de gammaglobulina y acortamiento del cuadro clínico mostró un valor de 0.732 siendo estadísticamente significativo con $p < 0.001$ y una R cuadrada de 0.774. **Conclusiones:** La gammaglobulina intramuscular en herpes faríngeo puede ser un tratamiento coadyuvante con buena respuesta en 89%, como se encontró en este estudio. Se requiere un grupo comparativo mayor sin gammaglobulina o comparado con antivirales, para realizar conclusiones definitivas.

Palabras clave: Gammaglobulina intramuscular, efectividad, herpes faríngeo, niños

ABSTRACT

Objective: To assess the effectiveness of the intramuscular gammaglobulin in pharyngeal herpes. **Material and method:** Prospective, observational and descriptive study in pediatric patients, from June 31 of 2000 to may 31 of 2010, in a private hospital. We included patients with compatible clinical presentation, and without topic treatment or antiviral treatment previously. We excluded the patients who received the vaccine in their habitual scheme, 4 weeks after, and in the cases the parents did not accept the treatment. The dosage of gammaglobulin was a 0.02-0.03 mL/kg intramuscular, single dose. The patients were in observation looking for secondary reactions. For the statistical evaluation we used the Spearman's rank correlation coefficient and the coefficient of determination R².

Results: We analyzed 87 patients: 68 infants, 15 children from 3 to 5 years and 4 older children. The duration of the clinical findings was less than 48 hours in 43 patients, 2 to 5 days in 35 patients and more than 5 days in 9 patients. 71 patients (81.6%) had a favorable resolution in less than 48 hours; 7 patients (8%) had a good response in 96 hours and 9 patients

(10.3%) had no response. Secondary reaction to gammaglobulin was observed in one case. The correlation coefficient (Spearman Rho) between the variables: application of gammaglobulin and shortening of the clinical manifestation showed a value of 0.732. It was statistically significant with $p < 0.001$ and an R square of 0.774.

Conclusions: The intramuscular gammaglobulin was a coadjuvant treatment in pharyngeal herpes with good response in 89% of patients, according to this study. For definitive conclusions a larger group is required and to compare it without gammaglobulin or with antiviral therapy.

Introducción

La familia Herpesviridae está compuesta por una serie de virus ADN que tienen gran importancia en la práctica clínica pediátrica. Comprende los virus herpes simple tipo 1, virus herpes simple tipo 2, Citomegalovirus humano, virus de Epstein-Barr, virus varicela-zoster, herpesvirus humano 6, herpesvirus humano 7 y herpesvirus humano 8, todos ellos originan en los pacientes pediátricos diversas enfermedades en diferentes edades y con múltiples complicaciones.¹⁻⁶ Estos virus tienen la capacidad de establecer latencia, después de la infección primaria y pueden o no presentar síntomas sin reproducirse, reactivándose cuando las condiciones son apropiadas y se rompe el equilibrio entre el virus y el sistema inmune del huésped. Tienen gran prevalencia en la población general y el espectro de las manifestaciones clínicas varía desde cuadros totalmente asintomáticos hasta cuadros graves en pacientes inmunocomprometidos.

El virus del herpes simple pertenece a la subfamilia Alphaherpesvirinae siendo los primeros en describirse, los cuales generalmente se manifiestan como una infección mucocutánea y menos frecuentemente como una infección al sistema nervioso central.^{7,8}

El virus herpes simple 1 se asocia con mayor frecuencia con la afectación orolabial, mientras que el tipo 2 con la infección genital. Sin embargo, ambos pueden ocasionar afectaciones bucales, en las que el tipo 2 muestra 80% más reactivaciones que el tipo 1 y las localizaciones periorales son las más frecuentes. Los cuadros de faringitis herpética, aun cuando no son del todo frecuentes, varían desde manifestaciones clínicas banales hasta cuadros sumamente aparatosos con fiebre persistente, odinofagia (por las lesiones ulcerosas que produce en faringe, paladar, encías y paredes peribucales y lengua) hiporexia y ataque al estado general con gran postración. En la práctica pediátrica diaria, sobre todo en lactantes, estos pacientes en su mayoría reciben

múltiples fármacos con poco éxito.⁹⁻¹¹ Aunque están descritos muchos fármacos antivirales, el aciclovir¹² sigue siendo el fármaco de elección, sin embargo su efectividad es variable. Por esto, el pediatra de primer contacto se enfrenta a esta problemática que tardará muchos días en resolverse.

La gammaglobulina estándar (Beriglobina P NC) contiene en su composición por cada mililitro, de 100 a 170 mg de inmunoglobulina humana, del que la IgG es 95% y anticuerpos contra el virus de la hepatitis A en 100 UI. Esta se ha empleado por muchos años como tratamiento preventivo en niños no inmunizados y en contacto con casos índice de hepatitis A o de sarampión y como tratamiento específico en mucositis radiogénica y para la sustitución en casos de deficiencia de anticuerpos, aunque en estos casos se dispone de gammaglobulina intravenosa con indicaciones bien establecidas.^{13,14} En la práctica clínica hemos visto una evolución más corta del cuadro clínico en los casos de faringitis herpética con el uso de la gammaglobulina estándar, la cual pareciera ser una posibilidad de manejo para acortar su evolución natural. El objetivo del presente trabajo es valorar estadísticamente si tiene efectividad en acortar y resolver el cuadro clínico de faringitis herpética el uso de gammaglobulina estándar por vía intramuscular en dosis única.

Material y método

Estudio prospectivo, observacional, simple que incluyó a pacientes que acudieron a la consulta de pediatría de la Clínica Diana de especialidades en Oaxaca. El estudio incluyó a los pacientes atendidos del 1 de junio de 2000 al 31 de mayo de 2010.

Criterios de inclusión: cuadro clínico compatible con herpes faríngeo, que no hubiesen recibido antivirales y tratamiento tópicos, consentimiento de los padres por escrito para su aplicación.

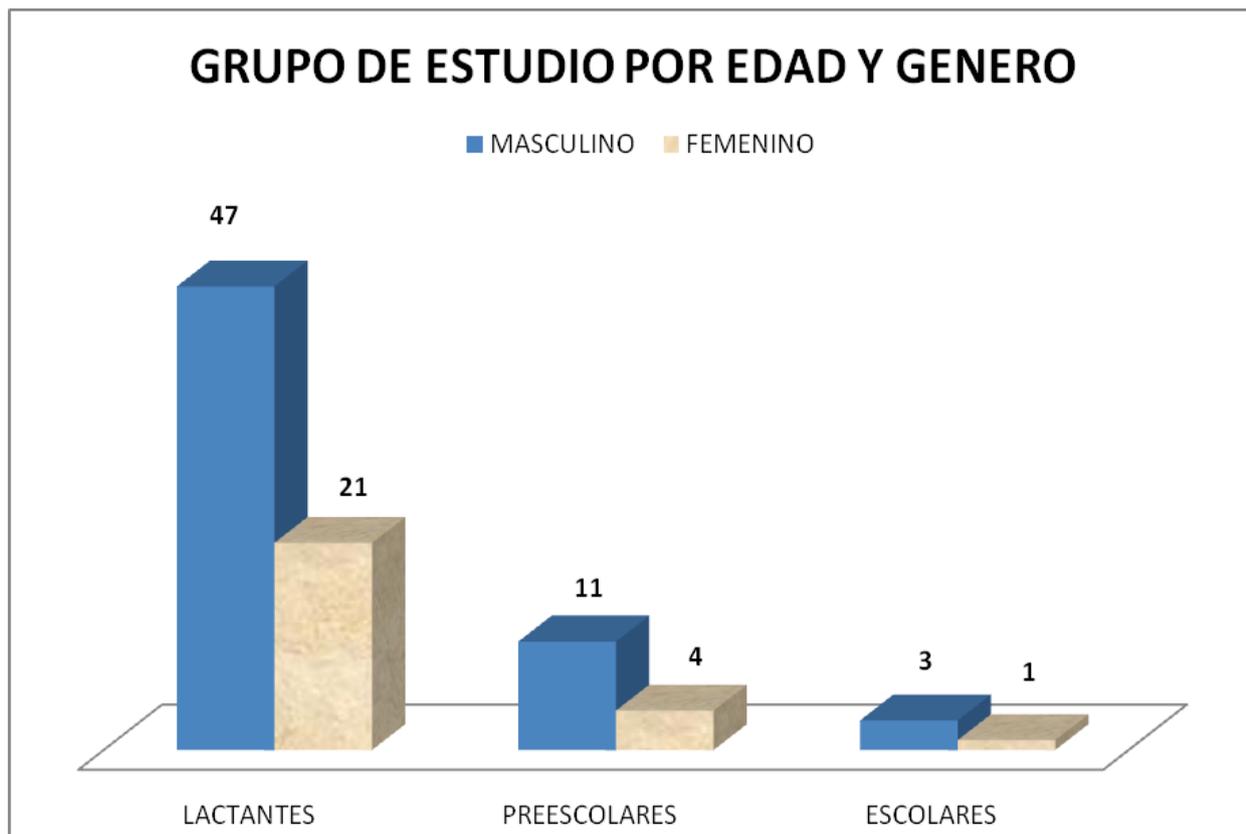


Figura 1. El grupo de estudio lo constituyeron 87 pacientes de los cuales, 61 (70.1%) fueron del género masculino y 26 (29.9%) del género femenino.

Criterios de exclusión: pacientes que requirieran de vacunación en su esquema habitual 4 semanas después, si los padres no aceptaban la aplicación de la gammaglobulina o si se trataba de casos que cursaran con síndrome mano-pie-boca. También fueron excluidos los pacientes con herpangina o tuvieran en ese momento, además de herpes faríngeo, otra patología de base o herpes zoster.

Previo a la aplicación, el biológico se mantuvo en refrigeración entre 4 y 8 grados centígrados.

La gammaglobulina intramuscular se utilizó en dosis de 0.02 a 0.03 mL/kg en dosis única. Para asegurar que la aplicación fuera intramuscular se usó una jeringa de bisel 22 o 23, se aspiró en repetidas ocasiones en el sitio de la aplicación y en caso de extraerse sangre al realizar las aspiraciones, se cambió el sitio de la aplicación y se usó nuevo biológico. Se vigiló al paciente por 15 minutos posteriores a la aplicación, buscando inten-

cionadamente reacciones secundarias inmediatas. Una vez calculada y aplicada la dosis, el resto se desechó en contenedores para residuos biológico-infecciosos (RPBI).

El éxito o fracaso del tratamiento se midió como se detalla a continuación: en la revisión a las 48 horas posteriores de la aplicación de la gammaglobulina, los casos deberían mostrar mejoría de sus condiciones clínicas, con desaparición de la fiebre y disminución en general de toda la sintomatología inicial. También se consideró como éxito en la revisión, que a las 96 horas los pacientes tuvieran mejoría total y disminución de las lesiones herpéticas, en este momento se consideró como fracaso aquellos casos que continuaron con síntomas y que incluso se hubieran agravado. Para el valor estadístico se utilizó la correlación Rho de Spearman para valorar la efectividad entre tiempo

y uso de gammaglobulina y mejoría clínica. Además, se aplicó la prueba de bondad de ajuste mediante la determinación de R2 para determinar la proporción de varianza entre la aplicación de gammaglobulina y la evolución favorable de los casos.

Resultados

Durante el tiempo de duración del estudio (10 años) se revisaron 109 niños con sospecha clínica de probable herpes faríngeo, de los cuales 3 cursaban con síndrome mano-pie-boca, 2 con herpangina y un caso con herpes generalizado, en 4 casos no se aceptó la aplicación de gammaglobulina, 11 no regresaron a su cita de seguimiento. La muestra analizada fue de 87 pacientes, de los cuales 61 pacientes (70.1%) eran masculinos y 26 femeninos (29.9%), 68 lactantes, 15 preescolares y 4 escolares. (Figura 1)

El tiempo de evolución del cuadro clínico en promedio fue de menos de 48 horas en 71 casos, 2 a 5 días en 7 casos y más de 5 días en 9 pacientes.

El cuadro clínico estuvo caracterizado por los siguientes signos y síntomas: fiebre súbita persistente en 71 casos, odinofagia e hiporexia en 57, rinorrea hialina en 22, ataque al estado general en 34, sialorrea en 49, disfonía en 14, tos seca en 21, cefalea en 12, diarrea en 5, vómito en 13, decaimiento en 23, respiración oral en 12, distensión abdominal en 15, sibilancias en 2, lesiones vesiculares en el paladar blando en 23 casos, amígdalas faríngeas y encías con menos de 10 vesículas en 48, más de 10 vesículas en 16, gingivorragia en 11 y adenopatías submaxilares dolorosas en 81 casos.

En 71 casos hubo una evolución favorable en menos de 48 horas después de la aplicación (81.6%), mejoría a las 96 horas en 7 casos (8%) y ausencia de mejoría en 9 (10.3%) pacientes. Estos últimos se consideraron fracasos por persistir con fiebre ataque general y lesiones orofaríngeas. Un caso presentó una reacción local a la aplicación del inmunógeno, caracterizada por erupción local y edema circunscrito no mayor a 10 cm del sitio de la aplicación y fue necesario utilizar un antihistamínico oral y la aplicación intramuscular de una dosis única de hidrocortisona. El seguimiento de este lactante a las 48 horas fue hacia la mejoría sin ninguna otra reacción referida por la madre; el cuadro de herpes faríngeo mejoró a las 48 horas.

En 5 de los 9 pacientes considerados como fracasos se observó que tenían más de 4 días de evolución además de otros diagnósticos agregados como: pielonefritis en 2 casos, bacteriemia con foco respiratorio en 2 casos y bronconeumonía en 1.

En el Cuadro 1 se muestra la correlación no paramétrica y se observa el coeficiente de correlación (Rho de Spearman) con valores positivos y más próximos a la unidad que a cero, 0.732, que es estadísticamente significativo con $p < 0.001$, por lo que podemos concluir que ambas variables están asociadas en la población de la que proviene la muestra analizada y que esta asociación muestra una elevada correlación directa.

En el Cuadro 2 se muestra el coeficiente de determinación de R2 con un valor de 0.774, bastante cercano a la unidad, por tanto predijo la evolución favorable del cuadro clínico por el uso de gammaglobulina.

Cuadro 2. Valor de R cuadrado

| Modelo | R | R cuadrado | R cuadrado corregida | Error típico de la estimación |
|--------|----------|------------|----------------------|-------------------------------|
| 1 | 0.880(a) | 0.775 | 0.774 | 0.8115.35 |

Finalmente, en la Figura 2 se muestra en forma de curva el total de los casos y su evolución.

Discusión

Aunque cuando muy frecuentemente se asocia a la faringitis y amigdalitis en niños con una infección bacteriana, los virus tienen un rol importante en la etiología de estas enfermedades, sobre todo en lactantes y preescolares. Casi siempre que la faringitis se manifiesta con síntomas de congestión nasal y rinorrea, la causa más probable es una infección viral. Se sabe por lo menos de doce tipos diferentes de Adenovirus causantes de faringitis en los niños y adolescentes, que ocasionan cerca de 23% de los casos en algunos informes.¹⁵ El virus de herpes simple, aunque se ha considerado como causante de lesiones labiales, puede producir gingivoestomatitis y faringitis a partir de una infección inicial en lactantes. Otros estudios también han informado que no es una causa excepcional de fa-

Cuadro 1. Correlación no paramétrica

| | | | Evolución | Aplicación de gammaglobulina |
|-----------------|------------------------------|----------------------------|-----------|------------------------------|
| Rho de Spearman | Evolución | Coeficiente de correlación | 1.000 | 0.732 |
| | | Sig. (bilateral) | 0.000 | 0.000 |
| | | n | 87 | 87 |
| | Aplicación de gammaglobulina | Coeficiente de correlación | 0.732 | 1.000 |
| | | Sig. (bilateral) | 0.000 | 0.000 |
| | | n | 87 | 87 |

Evolución de los pacientes posterior a la aplicación de gammaglobulina IM

| Evolución | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|-----------|------------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | Mejoría en menos de 48 horas | 71 | 81.6 | 81.6 | 81.6 |
| | Mejoría en 96 horas | 7 | 8.0 | 8.0 | 89.7 |
| | Sin mejoría | 9 | 10.3 | 10.3 | 100.0 |
| | Total | 87 | 100.0 | 100.0 | |

ringitis en adolescentes¹⁶ ya que produjo 5.7% de los casos en una población de estudiantes universitarios.

El tratamiento de la faringitis herpética es sintomático, sobre todo con el uso de analgésicos como acetaminofén y tratamientos tópicos múltiples que varían desde anestésicos locales, aciclovir tópico o en casos resistentes foscarnet.⁷ Otros tratamientos tópicos basados sólo en experiencias aisladas incluyen el uso de geles, violeta de genciana, gárgaras de tintura de yodo o de bicarbonato y diversos tratamientos de herbolaria y medicina tradicional, incluido el miltomate.¹⁷

En muchas ocasiones, el cuadro clínico es severo por la presencia de gingivostomatitis, haciendo difícil para el lactante la deglución, con sialorrea, dolor importante, fiebre y ataque al estado general; en muchas ocasiones no son eficaces los tratamientos sintomáticos

efectuados, dado que el cuadro tarda en resolverse, siguiendo la historia natural de la enfermedad entre 7 y 10 días. Por esto, durante ese lapso muchos padres consultan a varios médicos y en muchas ocasiones se abusa de los antimicrobianos, que en estos casos no tienen indicaciones.

La gammaglobulina estándar se ha utilizado por muchos años en diversas entidades, no sólo como profiláctico para contactos con casos índice de hepatitis y sarampión, ofreciendo una protección de tres meses que aumenta a 6 cuando se utiliza a dosis de 0.06 mL/kg.

Las infecciones respiratorias agudas tienen una frecuencia muy elevada en personas de todas las edades y constituyen el principal motivo de consulta en todos los países y en todos los estratos socio-económicos. Son más frecuentes en niños menores de cinco años,

principalmente en aquellos con desnutrición y en los que viven en malas condiciones sanitarias con hacinamiento. Su frecuencia también es significativamente mayor cuando el niño ingresa a la escuela o a la guardería; diversos estudios han señalado que el número de cuadros infecciosos respiratorios agudos que un individuo puede sufrir durante un año es muy variable, pero en términos generales oscila entre dos y seis, y que debido a sus complicaciones, principalmente neumonía, en países pobres son una de las principales causas de muerte.

En un estudio reciente, se observó que los niños menores de un año que permanecen en el hogar tienen 6.1 episodios por año de infección respiratoria aguda, mientras que los niños que acuden a la guardería, la incidencia es de 14.2 episodios por año. El uso de inmunoestimulantes por vía subcutánea está indicado en niños con infección respiratoria de repetición con buena respuesta.¹⁸

Debido a que la irritación faríngea es una afección común en la práctica pediátrica, dentro del diagnóstico diferencial, el médico debe determinar los casos ocasionados por estreptococo beta-hemolítico del grupo A (EBHGA), ya que este agente infeccioso es la causa más frecuente para iniciar antibióticos. Por desgracia, múltiples estudios han demostrado que las denominadas “gargantas estreptocócicas” no pueden determinarse sólo por los datos clínicos.^{19,20} Las infecciones estreptocócicas deben considerarse como posibilidad diagnóstica en los niños mayores de dos años con faringitis, incluso en ausencia de exudado.^{21,22} Sin embargo, la faringitis asociada con síntomas nasales torácicos o similares al de un resfriado común tienen más probabilidad de ser de origen viral, y si en la exploración física encontramos lesiones vesiculares en faringe y amígdalas, el diagnóstico de herpes faríngeo es la posibilidad más alta, en particular cuando hay adenopatías submaxilares bilaterales dolorosas a la palpación. La importancia de

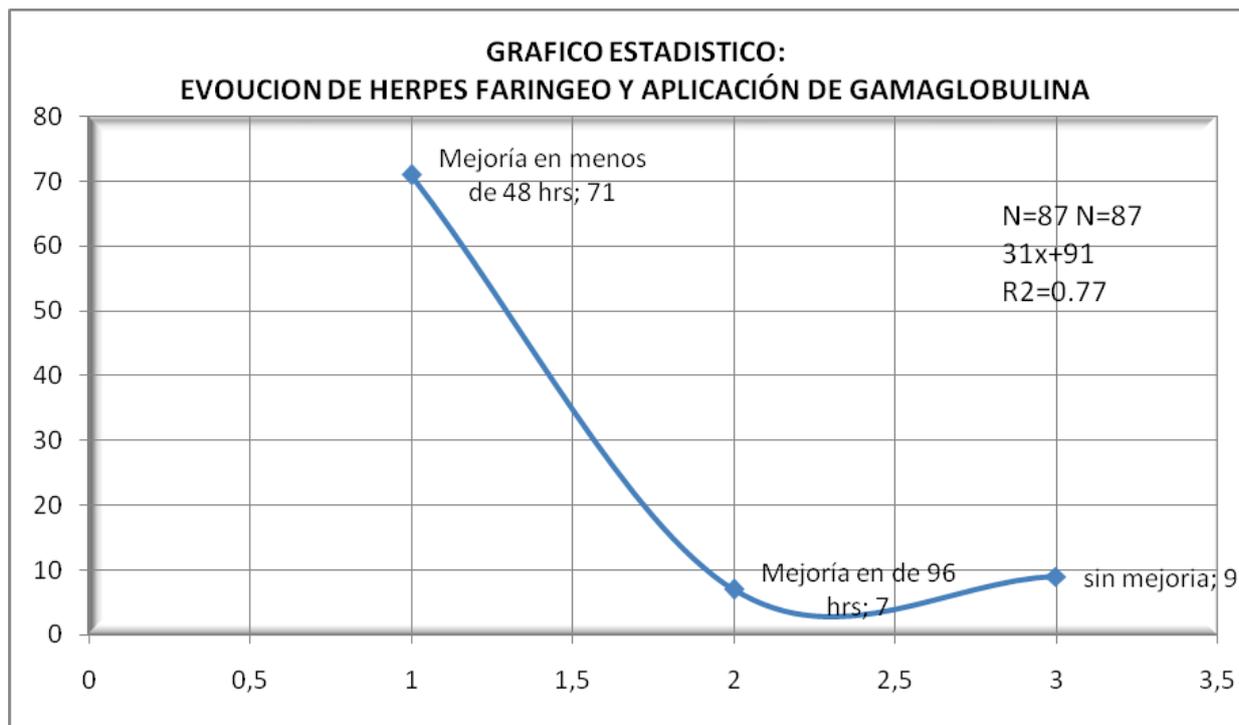


Figura 2. La mejoría después de la aplicación de la gammaglobulina obtuvo un valor de R2 de 0.77. La mayoría de los pacientes mejoraron en las primeras 48 horas.

un diagnóstico temprano y el uso de gammaglobulina IM en el inicio se refleja en un porcentaje de éxito cercano a 100%, al delimitar prontamente el cuadro como se mostró en este estudio, solventado con un valor estadístico positivo que lo avala.

La mayoría de los casos de faringitis no presentan complicaciones atípicas, ya que muchos son de origen viral y desaparecen aún sin tratamiento. Sin embargo, los casos severos por faringitis herpética pueden ser tratados en forma exitosa con una dosis estándar de gammaglobulina intramuscular de 0.02 a 0.03 mL/kg/dosis por una sola vez, con la precaución de que sea aplicada por vía intramuscular, aspirando en repetidas ocasiones el émbolo y utilizando una aguja adecuada. Esta dosis es la recomendada en profilaxis de hepatitis A y en este caso, utilizada como tratamiento específico la dosis fue mínima, sin embargo, se pueden utilizar dosis mayores, a la fecha la estamos utilizando en herpes zóster, con éxito menor pero con mejoría de los casos (datos aún no publicados).

Conclusiones

La gammaglobulina estándar por vía intramuscular en dosis única, pudiera ser un recurso para el manejo de la faringitis herpética. En este estudio mostró éxito en 86% de los casos solventado con valor estadístico. Entre más tempranamente se utilice la gammaglobulina estándar en la evolución del cuadro clínico, el éxito de la misma es mayor. Se debe tomar la precaución de que se está aplicando por vía intramuscular exclusivamente y así evitar las reacciones secundarias que van desde leves hasta choque anafiláctico. Se requiere de un grupo control sin gammaglobulina o compararse con aciclovir para obtener conclusiones definitivas.

REFERENCIAS

- Molina MM, Córdoba CJ. Técnicas basadas en ácidos nucleicos. En: Otero RC,
- Gobernado SM. Manual de infecciones en Pediatría. Grafiques Sollana, Valencia 2010:29-40.
- García GJ, Sánchez MU, Reyes GU, López CG. Varicela neonatal informe de dos casos clínicos. *Rev Mex Puer Ped* 2003;10(59):145-150.
- Reyes GU, López CG, Sánchez CN, Córdoba LM, Velasco MA, García GJ. Absceso muscular post-varicela en pediatría. Análisis de un caso. *Rev Mex Puer Ped* 2003;10(59):140-144.
- Reyes GU, Ávila CF, Pérez PO. Neumonía por Citomegalovirus en Ávila CF (editor). *Enfermedades Respiratorias en Pediatría*. McGrawHill Interamericana, 2010
- Espy MJ, Uhl JR. Diagnosis of herpes simplex virus infections in the clinical laboratory by light cyclor PCR. *J Clin Microbiol* 2000;38:3116-3118.
- Reyes GU, Pérez PO, Ramírez PB, Reyes HU, Reyes HD, Ibáñez CM. Pancreatitis asociada a varicela. Reporte de un caso pediátrico. *Enf Inf Microbiol* 2009;29(3):119-122.
- El libro rojo de enfermedades infecciosas. Academia Americana de Pediatría, 26ª Edición. 2010 p:410-420.
- Griffin ED. Encefalitis, mielitis y neuritis. *Infecciones del Sistema Nervioso Central en: Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R. Enfermedades infecciosas principios y práctica, volumen 2, Editorial Médica Panamericana, España; 5ª edición 2002. p: 1224-1231.*
- Wald A, Huang ML, Carrell D, Selke S, Corey L. Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces comparison with HSV insolation in cell culture. *J Infect Dis* 2003;188:1345-1351.
- Breton G, Fillet AM, Katlama C, Bricaire F, Caumes E. Acyclovir-resistant herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: result therapy. *Clin Infect Dis* 1998;27:1525-1527.
- Cherry JD. Pharyngitis En: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of pediatric infectious disease*. Second edition, WB Saunders, Philadelphia, 1987.
- Moffer HL, Seigel AC, Doyle HK. Non-streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1983;73:51-57.
- Rosales UR, Calderón WO, Coria LJ. Vacuna contra la hepatitis A en: Coria LJ. *Enfermedades prevenibles por vacunación en Pediatría*. Méxicom, Grupo editorial M.M. 2009 p. 43-54.
- Reyes GU, Rentería CA, Ochoa HM. Inmunoglobulina intravenosa: actuales y posibles nuevas indicaciones. *Práctica Pediátrica* 1997;6(9):7-12.
- Coria LJ, Field CJ. Faringoamigdalitis en: Rentería CA. *Prontuario de Infectología Pediátrica*. Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica 2006. p:183-187.
- McMillan JA, et al. Pharyngitis associated with herpes simplex virus in college students. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:280-284.
- Pamplona R, Jorge D. *Enciclopedia de las plantas medicinales, Volumen 1, editorial Safeliz, España. 2010.*
- Reyes GU, Reyes HU, Quero HA, Reyes HD, Ortiz MM, Hernández PM, González SN. Seguridad y efectividad de la vía subcutánea con fracciones ribosomales y pro-

teoglicanos de membrana en niños con infección respiratoria recurrente. *Rev Enf Infec Ped* 2007;81:6-12.

20. Rodríguez RS. Infecciones de Vías Respiratorias Superiores en Pediatría. México, Editorial Imprecalli. 1989.
21. Rodríguez RS (editor). Infecciones respiratorias en Pediatría. Ediciones Otelier. 2005.
22. Ohga S, et al. Outbreaks of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children: correlation of serotype T4 with scarlet fever. *Scand J Infect Dis* 1992; 24:599.

23. Snellman LW, et al. Duration of positive throat cultures for group A streptococci after initiation of antibiotics therapy. *Pediatrics* 1993;91:1166.

Correspondencia:

Dr. Ulises Reyes Gómez

Dirección Médica. Clínica Diana de especialidades

Símbolos Patrios 747 Col. Agraria, Oaxaca

Telefax: (0195151) 4-36-90

Correo electrónico: reyes_gu@yahoo.com.mx