

Amigdalitis aguda recurrente bacteriana: Estudio prospectivo, comparativo y controlado de sus características clínicas y microbiológicas

Acute recurrent bacterial tonsillitis: Prospective, comparative and controlled study of its clinical and microbiological characteristics

Carolina Der M¹, Rodrigo Iñiguez C², Ana María Guzmán D³, David Jofré P²,
Armando Iñiguez C⁴, Jaime Labarca L⁵.

RESUMEN

Introducción: La amigdalitis aguda recurrente es una patología de frecuente consulta, es una de las indicaciones de amigdalectomía. No se sabe con exactitud el origen de esta patología.

Objetivo: Identificar la microbiología y patrones de susceptibilidad de las bacterias en la amigdalitis aguda recurrente bacteriana (AARB) a los antimicrobianos más comúnmente en el medio nacional, usados en su tratamiento.

Material y método: Se planificó un estudio prospectivo, controlado y ciego. Se evaluaron pacientes (casos) con antecedentes de AARB con indicación quirúrgica. Los criterios de inclusión de los casos fueron niños de ambos sexos entre 4 y 10 años, sin historia de inmunodeficiencias, no haber recibido antibióticos en los 15 días previos a la cirugía. Se definió como "controles" a los pacientes con antecedentes de apnea del sueño con indicación quirúrgica y sin antecedentes de AARB o cuadros sugerentes de amigdalitis en los últimos 6 meses. En todos los pacientes se utilizó la misma técnica de toma de muestra de tejido para cultivo y antibiograma. Para el estudio de sensibilidades se realizó un antibiograma de las cepas aisladas y se evaluó la presencia de beta lactamasas. Los datos fueron analizados con el programa S-plus para análisis univariado. Para evaluar proporciones se utilizó el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Las variables continuas fueron evaluadas con el test de Wilcoxon Two sample.

Resultados: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las cepas encontradas en el grupo de casos y de controles. La bacteria aislada con más frecuencia fue *Haemophilus influenzae* en 26 muestras en cada grupo (81%), seguido por *S. Aureus* y *Streptococcus beta hemolítico grupo A (SBHGA)*. En cuanto a las asociaciones de patógenos más frecuentes, se encontró que las mayores asociaciones fueron *H. influenzae* + *S. aureus* y *H. influenzae* + *SBHGA*. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en frecuencia de estas asociaciones entre el grupo de *SBHGA* y los controles. En cuanto a la producción de betalactamasas se encontró que 7% de las cepas de *Haemophilus influenzae* de los pacientes con AARB, eran betalactamasas (+). En el grupo de pacientes con

¹Médico del Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

²Médico del Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Clínico Universidad Católica de Chile

³Médico del Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Clínico Universidad Católica de Chile

⁴Interno, Hospital Clínico Universidad Católica de Chile

⁵Médico del Servicio de Infectología, Hospital Clínico Universidad Católica de Chile

hiperplasia amigdalina, 12% de las cepas de este microorganismo eran betalactamasa (+). Estas diferencias tampoco resultaron estadísticamente significativas ($p = 1$).

ABSTRACT

Background: *The acute recurrent tonsillitis is a frequent pathology, and it is one of the indications of tonsillectomy. The origin of this pathology is not well known.*

Aim: *To identify the microbiology and susceptibility patterns of bacteria to antimicrobics of common use in acute recurrent bacterial tonsillitis (ARBT).*

Methods: *A prospective, controlled and blind study was planned. Patients ("Cases") with history of ARBT of surgical indication were evaluated. Inclusion criteria were the following: children of both sexes, between 4 and 10 years old, without immunodeficiency history, not receiving antibiotics for 15 days prior to surgery. "Controls" were defined as patients presenting with sleep apnea with surgical indication, without a history of ARBT or tonsillitis-suggesting symptoms for the past 6 months. In all patients the same technique was used to obtain a tissue sample for culture and antibiogram. For the sensibility study an antibiogram of the isolated strains was carried out and the presence of beta lactamases was evaluated. The data was analyzed using the S-plus software for univariate analysis. To evaluate proportions, the chi-square or the Fischer test were used. Continue variables were evaluated with the Wilcoxon Two Sample test.*

Results: *There were no statistically significant differences in the strains found in Cases as compared to Controls. The most frequently found bacteria was Haemophilus influenzae in 26 samples of each group (81%), followed by S. Aureus and SBHGA. As to the more frequent pathogen associations, they were H. influenzae + S. aureus and H. influenzae+ SBHGA. Similarly, there were no statistically significant differences in the frequency of these associations between the SBHGA group and Controls. As for beta lactamases production, it was found that 7% of the Haemophilus influenzae strains of ARBT patients were beta lactamases (+). Among patients with tonsil hyperplasia, 12% of this bacteria strains were beta lactamase (+). These differences were not statistically significant ($p = 1$).*

INTRODUCCIÓN

La Amigdalitis Aguda Recurrente Bacteriana (AARB), mal llamada "amigdalitis crónica", porque no es un estado de continua infección, se define como un cuadro de amigdalitis bacteriana aguda que se repite con cierta frecuencia a pesar del tratamiento antibiótico. Además, desde el punto de vista de la práctica clínica y para efectos del presente trabajo, definimos amigdalitis bacteriana aguda como un cuadro de inicio brusco, odinofagia, fiebre alta, CEG, placas de pus en amígdalas, petequias en paladar blando, adenopatías cervicales, ausencia de tos y síntomas nasales u otros que puedan sugerir patología viral.

La AARB es una patología frecuente y constituye una de las indicaciones de amigdalectomía^{1,2}, la cirugía otorrinolaringológica más comúnmente practicada en Chile³. Los pacientes a los cuales se les indica tonsilectomía por esta causa son aquellos que han tenido múltiples diagnósticos de amigdalitis aguda bacteriana, con tratamientos antibióticos adecuados en cuanto a tipo y duración, dirigidos fundamentalmente a *Streptococcus* grupo A y que, no obstante, siguen presentando este cuadro^{4,5}. Además, pacientes que a causa de esta patología presentan importante ausentismo laboral y escolar. Es así como se plantea el diagnóstico de AARB con indicación quirúrgica en aquellos casos que presen-

ten 3 o más amigdalitis bacterianas al año por 3 años consecutivos; o 5 o más en 2 años; o 7 o más en 1 año, por el mayor riesgo de complicaciones no supurativas que implica dicha frecuencia².

En cuanto a las bacterias involucradas en esta patología, en estudios previos realizados en el extranjero se ha encontrado una tasa significativamente mayor de recuperación de *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus beta hemolítico* grupo A (SBHGA) en el centro amigdalino de pacientes con AARB, comparado con controles normales^{6,7}. Cabe destacar que los estudios mencionados carecen de análisis sistemático de resistencia antibiótica y de los mecanismos involucrados en dicho proceso.

El SBHGA se ha identificado como el principal patógeno en AARB, *Haemophilus influenzae* se ha asociado a la hiperplasia amigdalina y se cree que actuaría como un facilitador de la acción de SBHGA. Otros microorganismos identificados son *S aureus* y *S Pneumoniae*⁸.

Entre los estudios de susceptibilidad *in vitro* realizados en Chile en pacientes con amigdalitis aguda, se ha observado que *Streptococcus* grupo A presenta una susceptibilidad del 100% a penicilina, amoxicilina, amoxicilina-sulbactam y cefuroximo; 7,8% de resistencia a eritromicina; 0% a 5,2% de resistencia a azitromicina y 0% a 5,9% de resistencia a claritromicina^{9,10}.

En el caso de macrólidos y lincosamidas se ha descrito que *Streptococcus pyogenes* produciría como principal mecanismo de resistencia una alteración en el sitio blanco del antibiótico que se encuentra en la subunidad 50s del ribosoma, a través de la producción de metiltransferasas codificadas por el gen ERM de origen plasmidial o cromosomal que transformarían dicho sitio de acción^{9,11-14}.

En el caso de *Hemophilus influenzae*, también existen publicaciones nacionales que describen su susceptibilidad *in vitro* en amigdalitis aguda, en donde se observó 15% a 30% de cepas beta lactamasa positivas y por lo tanto resistentes a penicilina^{15,16}. Otro estudio muestra 12,8% de resistencia a ampicilina para cepas de *Hemophilus influenzae* no capsulados aislados de pacientes con enfermedades respiratorias y 12,3% de resistencia a amoxicilina, siendo esta nula frente a amoxicilina-sulbactam. Tampoco se ha observado resistencia a

cefuroximo. En el caso de los macrólidos, se describe 9,1% de resistencia a claritromicina, sin observarse resistencia a azitromicina¹⁰.

El mecanismo más común de resistencia a betalactámicos es mediante producción por parte del microorganismo de betalactamasas o alteración de la PBP (proteína de unión de penicilinas)^{8,11-13}.

Ahora que conocemos el patógeno, sabemos que es sensible en la mayoría de los casos a beta lactámicos y podemos tratar adecuada y oportunamente los casos de amigdalitis aguda ¿Cómo se explica la recurrencia? Muchas teorías intentan explicar la recurrencia de las amigdalitis causadas por estos microorganismos, pese a un tratamiento antibiótico aparentemente adecuado; entre ellas destacan:

1) Factores del patógeno: a) aparición de cepas productoras de beta lactamasa en flora comensal, que inactivarían localmente el antibiótico impidiendo alcanzar concentraciones inhibitorias, favoreciendo la infección por *Streptococcus pyogenes*¹⁷; b) producción de beta lactamasas por parte de *Hemophilus influenzae*¹⁵; c) presencia de reservorios bacterianos dentro de las células del epitelio faríngeo que no serían alcanzados por algunos antibióticos¹⁸; e) reinfección con la misma o nuevas cepas¹⁵; f) desarrollo de tolerancia bacteriana frente a los antimicrobianos¹⁹.

2) Factores del huésped: a) erradicación del *Streptococcus viridans* de la faringe, dejando un nicho factible de ser ocupado por *Streptococcus* grupo A²⁰; b) baja adherencia a los tratamientos por parte de los pacientes²¹; c) inmunidad local inadecuada^{22,23}; d) concentración insuficiente del antibiótico en el sitio de la infección²⁴.

Sin embargo, ninguno de ellos ha demostrado un rol preponderante en esta patología.

Existen distintas líneas de investigación que intentan explicar la recurrencia, agrupándose en aquellas que señalan que el antibiótico no alcanzaría concentración tisular suficiente, y otras en que habría una permanencia del patógeno en el tejido amigdalino. Respecto de esta última alternativa, Stjernquist-Desatnik señala que al cultivar tejido del centro amigdalino se aísla *Streptococcus pyogenes* y *Haemophilus influenzae* con igual frecuencia en pacientes con hiperplasia y en casos de AARB²⁵. Por otro lado, Ramírez ha encontrado un resultado diferente: *Streptococcus pyogenes* se aísla en el 47% de los pacientes con AARB v/s 10% en

hiperplasia²⁶. No existen publicaciones nacionales que evalúen frecuencia de aislamiento bacteriano y resistencia antibiótica en pacientes con AARB, por lo que planteamos el siguiente estudio.

Objetivos

1. Observar el tamaño amigdalino en pacientes pediátricos con indicación quirúrgica por AARB v/s pacientes con apnea obstructiva del sueño.
2. Cuantificar y comparar la frecuencia de aislamiento de SBHGA y *H influenzae* en tejido amigdalino de pacientes pediátricos con indicación quirúrgica por AARB v/s pacientes operados por apnea obstructiva del sueño.
3. Evaluar la susceptibilidad antibiótica *in vitro* de SBHGA y *H influenzae* en ambos grupos a penicilina, cefalosporinas, y macrólidos y definir mecanismos de resistencia bacteriana.
4. Identificar el gen de resistencia mediante PCR en las cepas de SBHGA que resulten resistentes.

MATERIAL Y MÉTODO

Se planificó un estudio prospectivo, controlado y ciego. Se evaluaron pacientes provenientes de los servicios de otorrinolaringología del Hospital Sótero del Río y del

Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica entre enero y noviembre de 2002.

Para ingresar al estudio, el apoderado del paciente firmó el consentimiento informado y los criterios de inclusión fueron:

- Niños de ambos sexos entre 4 y 10 años
- Sin historia de inmunodeficiencias
- No haber recibido antibióticos en los 15 días previos a la cirugía

Se definió como "casos" a los pacientes con:

- Antecedentes de AARB con indicación quirúrgica
- Al menos 7 episodios el último año
- Concordancia en el diagnóstico de al menos 3 otorrinolaringólogos (1 no vinculado al estudio)

Se definió como "controles" a los pacientes con:

- Antecedentes de apnea del sueño con indicación quirúrgica
- Sin antecedentes de AARB o cuadros sugerentes de amigdalitis en los últimos 6 meses

En el pabellón de cirugía, se realizó amigdalectomía por disección o con Daniels tanto para casos como controles y se diseñó una técnica de toma de muestra de tejido a fin extraer el centro amigdalino sin contaminar la muestra. Para ello se utilizó material estéril y mediante una incisión para la apertura de la cápsula amigdalina (Figura 1), se identificó y disecó el "core" o centro amigdalino (Figura 2), tejido que se transportó

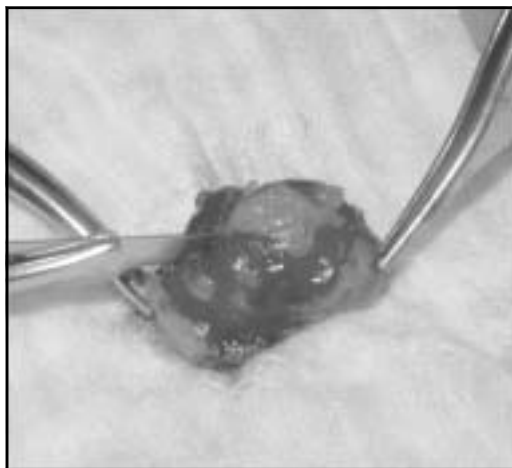


Figura 1. Procedimiento de apertura de la cápsula amigdalina para la posterior toma de muestra de tejido del centro amigdalino mediante técnica estéril.

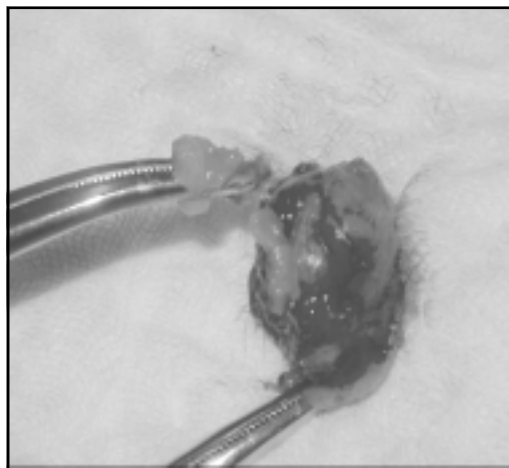


Figura 2. Procedimiento de toma de muestra de tejido del centro amigdalino mediante técnica estéril, tras la apertura de la cápsula amigdalina.

en tubo estéril al laboratorio de microbiología, en donde se realizó un macerado del tejido, que posteriormente se sembró en agar sangre, agar chocolate y tioglicolato.

Para el estudio de sensibilidades se realizó un antibiograma de las cepas aisladas y se evaluó la presencia de beta lactamasas. Se agregó estudio mediante PCR para identificar genes de resistencia a antibióticos en aquellas cepas que resultaran resistentes a macrólidos, penicilinas y cefalosporinas.

Se calculó el tamaño de los grupos muestrales con un programa computacional que incluía pruebas de proporciones para grupos independientes. Se determinó que el número necesario para encontrar diferencias estadísticamente significativas, con un valor p de 0,05 y una potencia de 0,8 fue de 30 pacientes en el grupo de casos y 30 pacientes en el grupo control.

Los datos fueron analizados con el programa S-plus para análisis univariado. Para evaluar proporciones se utilizó el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Las variables continuas fueron evaluadas con el test de Wilcoxon Two sample.

RESULTADOS

Se estudiaron las amígdalas de 33 pacientes con AARB y de 33 pacientes con hipertrofia adenoamigdalina. La edad promedio de ambos

grupos fue de 6,1 y 5,9 años respectivamente. En cuanto a la distribución por género, el grupo de AARB estaba conformado por 40% de hombres y 60% de mujeres, mientras que en el grupo de hipertrofia adenoamigdalina, 40% de los casos eran mujeres y 60% hombres.

En relación al tamaño amigdalino, el grupo de AARB tenía 15% de las amígdalas grado I, 55% de amígdalas grado II, 18% de amígdalas grado III y 12% de amígdalas grado IV. En tanto, el grupo control (hipertrofia amigdalina) presentó 42% de amígdalas grado III y 58% de amígdalas grado IV. Estas diferencias de tamaño amigdalino entre ambos grupos fue estadísticamente significativa con un valor $p = <0,0001$ (Tabla 1).

En cuanto a las bacterias aisladas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las cepas encontradas en el grupo de casos y de controles. La bacteria aislada con más frecuencia fue *Haemophilus influenzae* en 26 muestras en cada grupo (81%), seguido por *S Aureus* y SBHGA (Tabla 2).

En cuanto a las asociaciones de patógenos más frecuentes, se encontró que las mayores asociaciones fueron *H influenzae* + *S aureus* y *H influenzae* + SBHGA. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en frecuencia de estas asociaciones entre el grupo de SBHGA y los controles (Tabla 3).

En la Tabla 4 se grafican las sensibilidades *in vitro* de los distintos gérmenes encontrados y las diferencias entre casos y controles. Para SBHGA,

Tabla 1. Tamaño amigdalino en grupo de casos y controles

Tamaño amigdalino	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Casos	5 (15%)	18 (55%)	6 (18%)	4 (12%)
Controles	0	0	14 (42%)	19 (58%)

Tabla 2. Bacterias aisladas en las muestras de casos y controles

Bacteria	<i>H. influenzae</i>	<i>S. aureus</i>	SBHGA	SBHGC	<i>H. parainfluenzae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
Casos	26 (81%)	16 (50%)	6 (18%)	1 (3%)	2 (6%)	2 (6%)
Controles	26 (81%)	11 (37%)	10 (31%)	4 (12%)	2 (6%)	0
Valor p	p =0,9	p =0,3	p =0,3	p =0,2	p =1	p =0,4

Tabla 3. Combinaciones bacterianas aisladas en las muestras de casos y controles

Asociación	<i>H influenzae</i> y <i>S aureus</i>	<i>H influenzae</i> y SBHGA	<i>S aureus</i> SBHGA	<i>H influenzae</i> y SBHGC
Casos	13 (41%)	3 (9%)	1 (3%)	1 (3%)
Controles	8 (25%)	8 (25%)	3 (9%)	3 (9%)
Valor p	p =0,3	p =0,1	p =0,3	p =0,3

Tabla 4. Sensibilidad *in vitro* de las cepas aisladas en muestras de casos y controles

Patógeno	Casos				Controles			
	B lactámicos		Macrólidos		B lactámicos		Macrólidos	
	R	S	R	S	R	S	R	S
SBHGA	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%
SBHGC	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%
<i>S. pneumoniae</i>	0%	100%	0%	100%	-	-	-	-
<i>S. aureus</i> p =0,4	0%	100%	13%	87%	0%	100%	0%	100%

SBHGC y *S pneumoniae* se encontró en todas las cepas aisladas una sensibilidad *in vitro* de 100% para betalactámicos y macrólidos. En el caso de *S aureus*, se encontró 87% de sensibilidad a macrólidos y 100% de sensibilidad a betalactámicos en el grupo de casos y 100% de sensibilidad tanto a macrólidos como a betalactámicos en las cepas aisladas en el grupo de controles. Esta diferencia tampoco resultó estadísticamente significativa.

En cuanto a la producción de betalactamasas se encontró que 7% de las cepas de *Haemophilus influenzae* de los pacientes con AARB, eran betalactamasas (+). En el grupo de pacientes con

hiperplasia amigdalina, 12% de las cepas de este microorganismo eran betalactamasas (+). Estas diferencias tampoco resultaron estadísticamente significativas (p =1) (Tabla 5).

No se realizó estudio de PCR para buscar genes de resistencia bacteriana en las cepas de SBHGA puesto que no se encontraron cepas resistentes.

DISCUSIÓN

En cuanto al tamaño amigdalino, es interesante resaltar que entre ambos grupos de estudio existen

Tabla 5. Cepas productoras de beta lactamasas en muestras de casos y controles

Patógeno	Producción de Beta Lactamasas	Casos				Controles	
		Casos					
		+	-	+	-		
<i>H influenzae</i> p =1		7%	93%	12%	88%		
<i>H parainfluenzae</i>		0%	100%	0%	100%		

diferencias estadísticamente significativas: en el grupo con AARB, 30% de los pacientes presentó hiperplasia amigdalina, en cambio en el grupo de controles el 100% de ellos presentaba esta condición.

En ambos grupos, 81% de las amígdalas cultivadas tenía presencia de *Haemophilus influenzae*. No encontramos asociación estadística entre tamaño amigdalino y presencia de *Haemophilus influenzae* ($p=0,5$).

En relación a los patógenos aislados y otros trabajos publicados, nuestros resultados difieren marcadamente de estudios españoles (Ramírez y cols), siendo más comparables al estudio noruego realizado por Stjernquist-Desatnik, en el que se señala que no existiría una diferencia en la frecuencia de aislamiento de SBHGA y *Haemophilus influenzae* entre pacientes con hiperplasia amigdalina y pacientes con AARB.

CONCLUSIONES

La recuperación de microorganismos desde el núcleo amigdalino es semejante (número, especies y resistencia antibiótica) tanto en pacientes pediátricos operados por AARB como en aquellos operados por apnea del sueño.

La persistencia de SBHGA en el tejido del centro amigdalino de pacientes con indicación quirúrgica por AARB no explica la recurrencia.

Se descarta el rol de *H influenzae* como causante de la recurrencia de SBHGA a través de la producción de beta lactamasas así como de generador de hiperplasia amigdalina.

Creemos que es necesario realizar más estudios para definir la etiología de la amigdalitis aguda recurrente bacteriana.

Agradecimientos

A los residentes del Servicio de Otorrinolaringología de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

A los médicos staff del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Dr. Sótero del Río, en especial Dr. Iñiguez, Dra. Salin y Dra. Larraguibel.

Trabajo financiado por la SOCHIORL en el concurso de proyectos de investigación de 2001 y

presentado en el LIX Congreso Chileno de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

BIBLIOGRAFÍA

1. BOAT T Y COLS. Tonsils and adenoids. In: Behrman RE, Vaughn VC III (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 12th ed. Philadelphia WB Saunders, 1983; 1019-22.
2. PARADISE JL Y COLS. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. *The New England Journal of Medicine* 1984; 310: 674-83.
3. CONTRERAS JM. Adenomigdalectomía. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 1999; 59: 111.
4. MARKOWITZ M, GERBER MA, KAPLAN EL. Treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: reports of penicillin's demise are premature. *J Pediatr* 1993; 123: 679-85.
5. ÖSTERLUND A Y COLS. Intracellular reservoir of streptococcus pyogenes in vivo: a possible explanation for recurrent pharyngotonsillitis. *Laryngoscope* 1997; 107: 640-7.
6. STJERNQUIST-DESATNIK A, PRELLNER K, SCHALEN C. High recovery of *Haemophilus influenzae* and group A streptococci in recurrent tonsillar infection or hypertrophy as compared with normal tonsils. *The Journal of Laryngology and Otology* 1991; 105: 439-41.
7. STJERNQUIST-DESATNIK A, HOLST E. Tonsillar microbial flora: comparison of recurrent tonsillitis and normal tonsils. *Acta Otolaryngol (Norway)* 1999; 119(1): 102-6.
8. BRODSKY L Y COLS. The role of *Haemophilus influenzae* in the pathogenesis of tonsillar hypertrophy in children. *Laryngoscope* 1988; 98(10): 1055-60.
9. VINAGRE DEL P C Y COLS. Emergencia de resistencia a macrólidos en *Streptococcus pyogenes*. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 1447-52.
10. PRADO V. Actividad comparativa in vitro de la combinación de amoxicilina-sulbactam y otros 4 antimicrobianos frente a bacterias aisladas de pacientes con infecciones respiratorias adquiri-

- das en la comunidad. *Rev Chilena de Infectología* 1997; 14(1): 28-38.
11. LECLERCQ R, COURVALIN P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamides and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1267-72.
 12. ARTHUR M, MOLINAS C, MABILAT C, COURVALIN P. Detection of erythromycin resistance by the polymerase chain reaction using primers in conserved regions of erm rRNA methylase genes. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34(10): 2024-26.
 13. ALBERTS BRUCE. Molecular biology of the cell 1994; 316-7.
 14. SCHALEN C Y COLS. Characterization of an erythromycin resistance (ERM) plasmid in streptococcus pyogenes. *APMIS* 1995; 103(1): 59-68.
 15. PRADO V. Características fisiológicas y patogénicas de *Hemophilus influenzae*. Sus proyecciones clínicas y terapéuticas. *Rev Chilena de Infectología* 1984; 2: 65-9.
 16. TRUCCO O Y COLS. Actividad *in vitro* de ampicilina y ampicilina-sulbactam sobre diversas bacterias. *Rev Méd Chile* 1989; 117: 747-54.
 17. BROOK I. The role of β lactamase producing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar infection. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 601-7.
 18. GRAHN E, HOLM SE, ROOS K. Penicillin tolerance in beta-streptococci isolated from patients with tonsillitis. *Scand J Infect Dis* 1987; 9: 421-6.
 19. LAI CJ, WEISBLUM B. Altered methylation of ribosomal RNA in an erythromycin-resistant strain of *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 856-60.
 20. ROOS K Y COLS. Interfering alpha estreptococci as a protection against recurrent tonsillitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993; 25: 141-8.
 21. GREEN JL, RAY SP. Recurrence of streptococcal pharyngitis related to oral penicillin. *J Pediatr* 1969; 75: 292-4.
 22. KOCH RJ, BRODSKY L. Effect of specific bacteria on lymphocyte proliferation in diseased and nondiseased tonsils. *Laryngoscope* 1993; 103: 1020-6.
 23. KOCH RJ, BRODSKY L. Qualitative and quantitative immunoglobulin production by specific bacteria in chronic tonsillar disease. *Laryngoscope* 1995; 105: 42-8.
 24. ROOS K Y COLS. Pharmacokinetics of phenoxy-methylpenicillin in tonsils. *Scand J Infect Dis* 1986; 18: 125-30.
 25. STJERNQUIST-DESATNIK A. *Acta Otolaryngol* (Norway) 1990; 109(3-4): 314-9.
 26. RAMÍREZ A Y COLS. Beta hemolytic streptococci in tonsil hypertrophy and recurrent tonsillitis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 315-8.