

ORIGINAL

Tratamiento de la amigdalitis estreptocócica con amoxicilina una vez al día: metaanálisis

E.D. Llerena Santa Cruz^{a,*}, J.C. Buñuel Álvarez^b, D. Porcar Farrán^a, J. Solà Pou^a,
E. Fortea Gimeno^c, R.B. Cortés Marina^c y L. Mayol Canals^a

^a Servei de Pediatria, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Institut Català de la Salut, Girona, España

^b Àrea Bàsica de Salut Girona-4, Institut Català de la Salut, Girona, España

^c Àrea Bàsica Girona-3, Institut Català de la Salut, Girona, España

Recibido el 21 de octubre de 2010; aceptado el 2 de mayo de 2011

Disponible en Internet el 23 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE

Faringitis;
Streptococcus pyogenes;
Metaanálisis;
Amoxicilina;
Penicilina V

Resumen

Introducción: El objetivo de la presente revisión sistemática es determinar si el tratamiento antibiótico de la faringoamigdalitis estreptocócica con una dosis diaria de amoxicilina tiene una eficacia similar a otras posologías (cada 8 o 12 h) del mismo antibiótico o de penicilina V.

Material y métodos: Se incluyeron ensayos clínicos aleatorios (ECA), que compararan amoxicilina (1 dosis/día) frente a otras posologías de amoxicilina (cada 8-12 h) o penicilina V (cada 6, 8 o 12 h). Bases de datos y buscadores consultados: Medline, Central, EMBASE y Google Académico. Los resultados se combinaron estimándose la diferencia de riesgos ponderada (DR). Se midió la eficacia del tratamiento por la negativización de cultivo orofaríngeo previamente positivo a estreptococo del grupo A a los 14-21 días (bajo una hipótesis de no inferioridad, considerando como tal que el límite superior del intervalo de confianza del 95% [IC del 95%] de la DR no supere el 10%) y la recaída clínica a los 10-21 días. Los resultados se combinaron siguiendo un modelo de efectos fijos o aleatorios según existiera o no heterogeneidad.

Resultados: Cumplieron los criterios de selección 4 ECA con 1.314 participantes (657 recibieron amoxicilina 1 vez/día y 657 otros antibióticos o posologías): a) cultivo positivo para cualquier estreptococo (14-21 días, 4 ECA): DR: -0,5% (IC del 95%, -5,1% a 4,2%); b) persistencia del mismo serotipo (14-21 días, 3 ECA): DR: 0,32% (IC del 95%, -3,1% a 3,7%); c) recaída clínica (10-21 días, 2 ECA): DR: 1,7% (IC del 95%, -1,9% a 5,4%); d) efectos adversos (4 ECA): DR: -0,39% (IC del 95%, -1,5% a 6,8%). No existieron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones realizadas.

Conclusiones: La amoxicilina, administrada en una sola dosis diaria, no es inferior a otras posologías del mismo antibiótico o de penicilina V. Estos resultados son importantes ya que pueden facilitar el cumplimiento terapéutico.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: kikellerena@gmail.com (E.D. Llerena Santa Cruz).

KEYWORDS

Pharyngitis;
Streptococcus pyogenes;
 Meta-analysis;
 Amoxicillin;
 Penicillin V

Treatment of streptococcal tonsillitis with once-a-day amoxicillin: a meta-analysis**Abstract**

Introduction: The objective of this systematic review is to determine if the treatment of streptococcal pharyngitis with a daily dose of amoxicillin is similar in effectiveness to other dosing schedules (every 6, 8 or 12 hours) of the same antibiotic or penicillin V.

Material and methods: Randomised clinical trials (RCT) comparing amoxicillin (one dose per day) compared to other dosages of amoxicillin (every 8-12 hours) or penicillin V (every 6, 8 or 12 hours). Search databases consulted: Medline, Central, EMBASE and Google Scholar. The results were combined using the risk difference (RD). We measured the effectiveness of each treatment with a negative throat culture on the 14-21th day, being previously positive to group A *Streptococcus* (under a non-inferiority hypothesis, where the upper limit of the 95% confidence interval [95% CI] of the DR does not exceed 10%) and clinical failure on days 10-21. The results were combined according to a fixed effects model or random depending on whether or not there was heterogeneity.

Results: Four RCT met the selection criteria with 1,314 participants (657 received amoxicillin once per day, and 657 received other antibiotics or dosages): a) any positive culture for *Streptococcus* (14-21st day, 4 RCTs): DR: -0.5% (95% CI: -5.1% to 4.2%); b) persistence of the same serotype (14-21st day, 3 RCT): DR: 0.32% (95% CI: -3.1% to 3.7%); c) clinical failure (2 RCT): DR: 1.7% (95% CI: -1.9% to 5.4%); d) adverse effects (4 RCT): DR: -0.39% (95% CI: -1.5% to 6.8%). There were no statistically significant differences in any comparisons.

Conclusions: Amoxicillin, administered once daily is not inferior to other dosages of the same antibiotic or penicillin V. These results are important because they may facilitate compliance.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El *Streptococcus pyogenes* o estreptococo beta hemolítico del grupo A (SGA) es la causa más frecuente de faringitis aguda (FA) bacteriana, produciendo entre el 15 y el 30% de los casos de faringoamigdalitis en niños¹, siendo el resto de etiología vírica. En comparación con otras causas de faringoamigdalitis, el diagnóstico y tratamiento de la FA por SGA son esenciales para evitar el desarrollo posterior de fiebre reumática y de otras complicaciones supurativas como abscesos periamigdalinos, retrofaringeos, adenitis cervical, sinusitis, otitis media y mastoiditis².

La fiebre reumática sigue siendo la principal complicación no supurada de la FA por SGA. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud ha estimado que hay alrededor de medio millón de casos de fiebre reumática al año a nivel mundial, siendo los países en vías de desarrollo los más afectados³.

Cuando se selecciona el tratamiento de la FA por SGA, el médico debe considerar varios factores, incluida la eficacia clínica y bacteriológica, la facilidad de la adhesión a la pauta recomendada (frecuencia de administración diaria, la duración del tratamiento y el sabor), el coste, el espectro de actividad del agente seleccionado y los potenciales efectos adversos. Ningún tratamiento erradica el SGA de la faringe en el 100% de los pacientes, a pesar de que no se han detectado resistencias in vitro a agentes-beta-lactámicos (penicilinas y cefalosporinas).

El tratamiento de elección para la FA por SGA recomendada por la Academia Americana de Pediatría es la penicilina V oral⁴. A pesar de esta recomendación, el sabor de este antibiótico en solución no es bien tolerado. Una alternativa aceptada y frecuentemente usada es la amoxicilina,

utilizada más a menudo por la mejor aceptación de la suspensión oral de este antibiótico.

Los estudios para el tratamiento de la FA por SGA con amoxicilina en los últimos años han aumentado y han demostrado una efectividad similar a la penicilina. Incluso hay estudios, con algunas limitaciones metodológicas, que demuestran una mayor efectividad clínica y microbiológica a favor de la amoxicilina⁵⁻⁷. En uno de ellos se encontró un mejor cumplimiento terapéutico con la amoxicilina en comparación con la penicilina V⁷.

La posología habitualmente usada con la amoxicilina es 25-40 mg/kg y día repartida cada 8-12 h durante 10 días⁸. El grado de cumplimiento de esta pauta, aunque desconocida, posiblemente no es seguida fielmente porque los síntomas desaparecen en los primeros días. Una manera simple de mejorar el cumplimiento terapéutico de esta pauta sería administrando la amoxicilina una vez al día.

En el 2009, el Red Book de la Academia Americana de Pediatría menciona la existencia de estudios preliminares que indican que la amoxicilina administrada 1 vez al día durante 10 días es tan eficaz como la penicilina V (3 veces al día durante 10 días)⁴. En el 2010, la American Heart Association por primera vez incluye en sus guías la administración de la amoxicilina 1 vez al día para el tratamiento de la FA por SGA, a pesar de no existir revisiones sistemáticas (RS) publicadas, hasta el momento, sobre la eficacia de esta posología⁹.

Objetivos

El objetivo principal del presente estudio es determinar si la amoxicilina, en la FA por SGA, administrada una sola vez al día, tiene una eficacia no inferior a otras posologías del mismo antibiótico (cada 8-12 h) o no inferior a la penicilina

V administrada cada 8-12 h para conseguir la erradicación microbiológica a los 14-21 días de iniciado el tratamiento. Como objetivos secundarios se evaluó la incidencia de efectos adversos y de recaídas clínicas.

Material y métodos

Los criterios para considerar los estudios para la revisión fueron los siguientes:

- Tipos de estudio: ensayos clínicos con asignación aleatoria, controlados, que compararan amoxicilina administrada una sola vez al día frente al mismo antibiótico administrado cada 8-12 h o frente a penicilina V administrada cada 8-12 h. Sus características se describen en la [tabla 1](#).
- Tipos de participantes: niños menores de 15 años con diagnóstico de FA por SGA demostrada mediante cultivo orofaríngeo positivo.
- Tipo de medidas de resultado: medida principal: número y porcentaje de participantes con cultivo faríngeo positivo (por el mismo tipo de estreptococo y/o por otro tipo) a los 14-21 días de iniciada la intervención. Medidas secundarias: número y porcentaje de recaídas (pacientes con cultivo positivo del mismo serotipo después de un frotis faríngeo previo negativo) a los 14-21 días; número y porcentaje de participantes con persistencia o recaída clínica (ausencia de desaparición de los signos y síntomas de FA por SGA o reaparición de éstos al final del tratamiento) durante el periodo de tratamiento y a los 14-21 días de iniciado éste, y número y porcentaje de participantes que presentaron efectos adversos durante el periodo de administración de fármaco activo o placebo.

Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios

La búsqueda se realizó sin restricción por idioma ni de tiempo. Hasta octubre de 2010 se rastrearon todos los artículos recuperables por medio de los siguientes recursos: metabuscadores: TRIP Database; bases de datos: Central, EMBASE y Medline a través de la interfaz de PubMed; Google Académico; términos descriptores utilizados: *pharyngitis*, *Streptococcus pyogenes*, *tonsillitis*, *amoxicillin*, *penicillin V*, *drug therapy*, *anti-infective agents*, *randomized controlled trials as topic*, *randomized controlled trial*, *child*, *preschool*, *infant* y *adolescent*.

De los artículos que fueron finalmente recuperados, se revisó su bibliografía para recuperar estudios adicionales de interés.

Métodos de la revisión

Selección de los estudios

Dos autores (JCB y ELS) revisaron las referencias de los estudios recuperados examinando su título y resumen. De aquellos estudios que se consideraron de interés se obtuvo el artículo completo. En caso de existir discrepancias, se llegó a un consenso.

Tabla 1 Descripción de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Estudio, país	Escala de Jada	Edad (años)	Antibiótico	Número de dosis/día	Total, mg/día	Número de sujetos por rama	Pacientes con fallo de tratamiento a los 14-21 días	Fallo de tratamiento (%)	Diferencia de porcentaje de fallo de tratamiento
Shvartzmann et al ¹⁰ , Israel	1	> 3	Amoxicilina	1	50 mg/kg/día	75	0	0%	-0,06
Feder et al ¹¹ , Estados Unidos	3	3-18	Penicilina V	3 o 4	250 mg/dosis (750-1.000 mg/día)	82	5	6%	0,6
Clegg et al ¹² , Estados Unidos	3	3-18	Amoxicilina	1	750 mg/día	79	4	5%	0,45
			Penicilina V	3	250 mg/dosis (750 mg/día)	73	8	11%	
			Amoxicilina	1	< 40 kg: 750 mg/día > 40 kg: 1.000 mg/día	294	59	20%	
			Amoxicilina	2	< 40 kg: 375 mg/dosis (750 mg/día) > 40 kg: 500 mg/dosis (1.000 mg/día)	296	46	15%	
Lennon et al ¹³ , Nueva Zelanda	3	5-12	Amoxicilina	1	< 30 kg: 750 mg/día > 30 kg: 1.500 mg/día	155	20	12%	0,65
			Penicilina V	2	< 20 kg: 250 mg/dosis (500 mg/día) > 20 kg: 500 mg/dosis (1.000 mg/día)	162	19	11%	

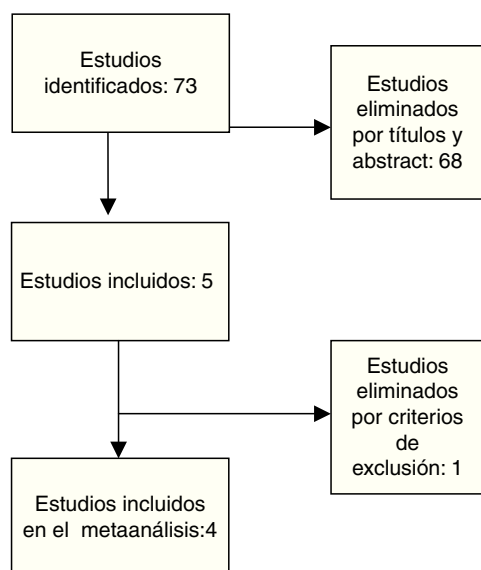


Figura 1 Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos.

En la **figura 1** se describe el proceso de selección de estudios. Cumplieron los criterios de selección 4 ensayos clínicos aleatorios¹⁰⁻¹³.

Extracción de los datos y evaluación de la calidad metodológica

Una vez seleccionados los estudios, dos investigadores (EFG y RCM) extrajeron los datos de forma independiente. En caso de discrepancias, se llegó a un consenso y, caso de persistir la discrepancia, un tercer investigador (JCB o ELS) fue el encargado de tomar la decisión final.

Los datos extraídos de cada estudio fueron: primer autor, año de publicación, revista, país en el que se efectuó el estudio, tipo de diseño, emplazamiento del estudio (atención primaria, atención hospitalaria, servicio hospitalario de urgencias), tamaño de la muestra, intervenciones de comparación (fármaco, placebo o ninguna intervención, posología y duración, cumplimiento terapéutico), tamaño de la muestra de los grupos de intervención y de control, edad, género, número y porcentaje de participantes con cultivo faríngeo positivo (por el mismo tipo de estreptococo y/o por otro tipo) a los 1-6 días, 14-21 días, 24-36 días y 38-45 días de iniciada la intervención, número y porcentaje de recaídas (pacientes con cultivo positivo del mismo serotipo después de un frotis orofaríngeo previo negativo) a los 14-21 días, 24-36 días y 38-45 días, número y porcentaje de nuevas adquisiciones (participantes con cultivo positivo por un serotipo diferente a los 1-6 días, 14-21 días, 24-36 días y 38-45 días de iniciada la intervención), número y porcentaje de participantes con persistencia o recaída clínica (ausencia de desaparición de los signos y síntomas de faringitis estreptocócica o reaparición de los mismos al final del tratamiento) durante el periodo de tratamiento y a los 14-21 días y 24-35 días de iniciado el mismo y número y porcentaje de participantes que presentaron efectos adversos durante el periodo de administración de fármaco activo o placebo.

Otros dos investigadores (DPF y JSP) evaluaron la calidad metodológica de forma independiente utilizando para tal fin la escala de Jadad¹⁴. En caso de discrepancias, se llegó a un consenso entre los dos revisores responsables de tomar la decisión final.

Análisis estadístico

Se combinaron los resultados de los estudios mediante el cálculo de un estimador combinado global, la diferencia de riesgos (DR), calculada por el método del inverso de la variancia aplicando un modelo de efectos fijos o aleatorios según hubiera ausencia o presencia de heterogeneidad estadística. La presencia de heterogeneidad se estimó mediante la prueba Q de Cochran (un valor de $p < 0,1$ es indicativo de presencia de heterogeneidad) y mediante la prueba de I^2 . Se exploró la posible presencia de sesgo de publicación mediante el método de Begg. La hipótesis objeto de evaluación fue la de no inferioridad de la amoxicilina administrada una vez al día frente a otras posologías u otros antibióticos administrados con otras posologías (cada 8-12 h). Se asumió un margen de no inferioridad del 10% (límite superior del IC del 95% de la DR inferior al 10%)^{12,13}.

Resultados

Se recuperaron 73 referencias bibliográficas (**fig. 1**). De ellas, se excluyeron 68 por no corresponder el diseño a un ensayo clínico aleatorio. Cuatro cumplieron los criterios de selección (el número total de participantes: 1.216)¹⁰⁻¹³. Se excluyó un ensayo clínico de Pichichero et al¹⁵, debido a que en su estudio utilizó un preparado de amoxicilina de liberación prolongada, no comercializada ni equiparable en cuanto a sus características farmacodinámicas a la amoxicilina usada en los ensayos incluidos¹⁰⁻¹³. Sus características se describen en la **tabla 1**.

La puntuación de calidad media de todos los ensayos fue de 3 en tres estudios¹⁰⁻¹³, de un puntaje máximo de 5. De los 4 ensayos, 3 describen adecuadamente las razones de la deserción del paciente para el estudio general. Casi todos los pacientes que se retiraron de los estudios lo hicieron porque no se aisló SGA en el cultivo faríngeo inicial.

Tres estudios utilizaron diversos sistemas para medir el cumplimiento terapéutico¹¹⁻¹³. Feder et al¹¹ midieron la presencia de antibiótico en orina al séptimo día de inicio del estudio, no encontrando los autores diferencias en cuanto al porcentaje de cumplimiento entre los grupos de comparación (porcentajes no mostrados). Clegg et al¹² midieron el cumplimiento mediante la devolución, por parte de los padres, del registro diario de síntomas y del número de envases de medicamento en la segunda visita de seguimiento (a los 14-21 días). Los diarios fueron devueltos por el 92% de los padres cuyo hijo recibió una dosis de antibiótico cada 24 h y por el 91% de los que lo recibieron cada 12 h. El 84 y el 86% de los niños de ambos grupos recibieron las dosis programadas (dato deducido del número de envases devueltos). Lennon et al¹³ midieron la adhesión al tratamiento mediante el número de envases de medicación devueltos al final del tratamiento (10 días). El 97% de los niños asignados al grupo

Estudio	Posología 1 al día		Posología > 1 vez/día	
	Eventos	Total	Eventos	Total
Lennon ¹³	22	155	22	162
Feder ¹⁰	4	79	3	73
Clegg ¹²	59	294	46	296
Shvartzmann ¹⁰	0	75	5	82
Total	85	606	76	610

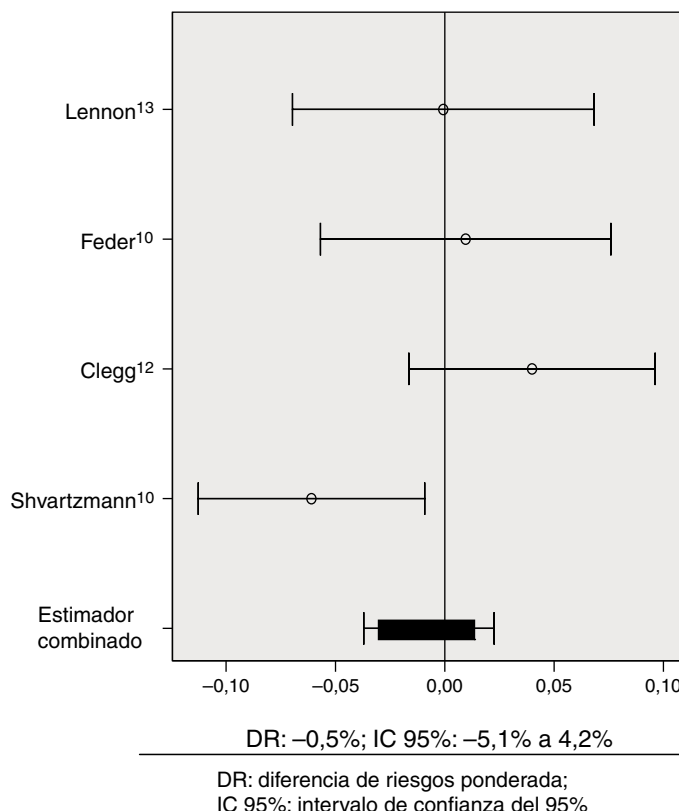


Figura 2 Cualquier cultivo positivo a los 14-21 días de seguimiento. Comparación de ambos tipos de posología (modelo de efectos aleatorios).

de amoxicilina y el 98% de los asignados al grupo penicilina recibieron $\geq 80\%$ de las dosis programadas.

La dosis promedio utilizada fue de 750 mg de amoxicilina al día y se comparó en tres estudios con penicilina V y en otro con amoxicilina administrada dos veces al día.

El objetivo principal era determinar el resultado del cultivo (positivo o negativo) para cualquier serotipo de estreptococo a los 14-21 días (4 ECA). No existieron diferencias significativas entre los grupos de comparación (DR: -0,5% [IC del 95%, -5,1% a 4,2%, modelo de efectos aleatorios, prueba Q: $p=0,068$, I^2 : 57% (fig. 2). Se determinó la persistencia del mismo serotipo a los 14-21 días (3 ECA) no existiendo diferencias significativas tanto en el análisis por intención de tratar (DR: 0,3% [IC del 95%, -3,1% a 3,7%, modelo de efectos fijos, prueba Q: $p=0,26$, fig. 3) como por protocolo (DR: 0,31% [IC del 95%, -3,5% a 4,1%, modelo de efectos fijos, prueba Q: $p=0,25$). En estas comparaciones, el límite superior del IC del 95% se mantuvo alejado del 10% (límite de no inferioridad).

En cuanto al porcentaje de recaída clínica (2 ECA) no existieron diferencias significativas (DR: 1,74% [IC del 95%, -1,9% a 5,4%, modelo de efectos fijos, prueba Q, $p=0,78$). Se estudiaron los efectos adversos entre las diversas posologías (4 ECA) no existiendo diferencias significativas DR: -0,2% [IC del 95%, -1,8% a 1,4%, modelo de efectos fijos, prueba Q: $p=0,34$, fig. 4).

El escaso número de estudios incluidos no hizo posible determinar la presencia de un sesgo de publicación.

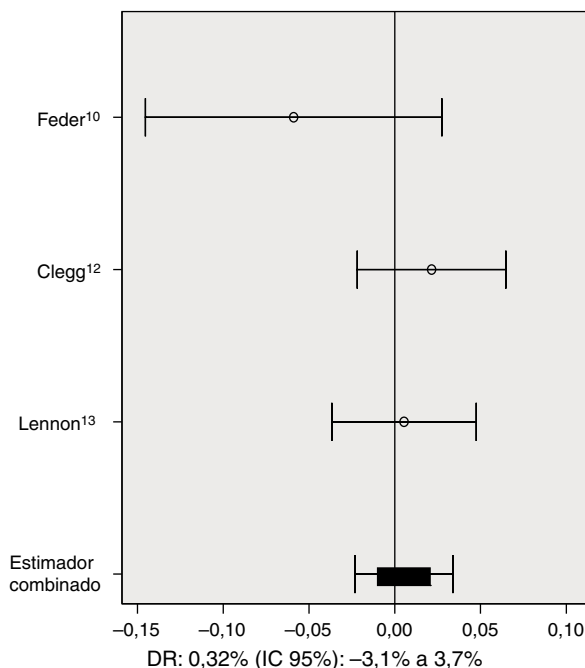
Discusión

Los resultados de esta RS demuestran que la amoxicilina, administrada 1 vez al día durante 10 días, no es inferior frente a 2 tipos de posología: amoxicilina (2 veces al día) o penicilina V (2-4 veces al día), para el tratamiento de la FA por SGA.

Todos los ensayos clínicos incluidos en esta RS se realizaron en ámbito ambulatorio e incluyeron a niños mayores de tres años excepto en un estudio (Shwartzman et al¹⁰), que incluyó algunos pacientes mayores de 20 años (22 de 157 participantes, 14% del total de la muestra). Se ha de destacar que el estudio de Lennon et al¹³ incluyó a niños de entre 5 y 12 años, a diferencia del resto, que incluyeron también a niños de entre 3 y 5 años y a mayores de 12 años¹⁰⁻¹² (el límite superior fue 18 años con la excepción ya comentada del estudio de Shwartzman et al¹⁰) (tabla 1). Para ser incluidos en el estudio, los participantes de los 4 ensayos debían presentar signos y síntomas compatibles con FA (en los cuatro estudios los pacientes debían tener al menos los siguientes hallazgos clínicos comunes: fiebre, exudado faríngeo, adenopatías dolorosas y dolor de garganta). En todos los estudios la duración de la intervención en los grupos de comparación fue de 10 días.

En todos los estudios¹¹⁻¹³ salvo uno (Shwartzman et al¹⁰) los investigadores midieron el cumplimiento terapéutico por diferentes métodos, pudiendo considerarse éste en general muy elevado, tanto en el grupo que recibió amoxicilina una

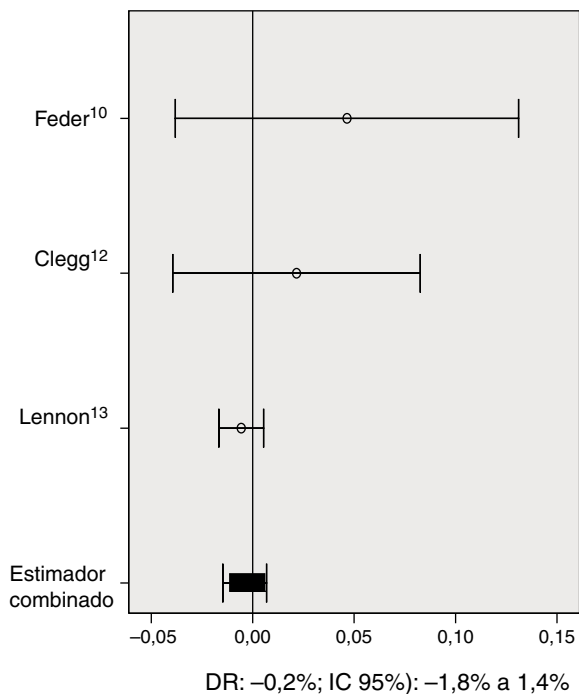
Estudio	Posología 1 al día		Posología > 1 vez/día	
	Eventos	Total	Eventos	Total
Feder ¹⁰	4	79	8	73
Clegg ¹²	32	294	25	296
Lennon ¹³	8	155	7	162
Total	44	531	40	528



DR: diferencia de riesgos ponderada;
IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Figura 3 Cultivo positivo del mismo serotipo a los 14-21 días de seguimiento. Comparación de ambos tipos de posología (modelo de efectos fijos).

Estudio	Posología 1 al día		Posología > 1 vez/día	
	Eventos	Total	Eventos	Total
Feder ¹⁰	8	79	4	73
Clegg ¹²	45	271	39	270
Lennon ¹³	0	177	1	176
Total	53	527	44	520



DR: diferencia de riesgos ponderada;
IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Figura 4 Efectos adversos de ambos tipos de posología.

sola vez al día como en los que recibieron otros antibióticos y/o posologías cada 6, 8 o 12 h. El elevado cumplimiento observado en ambos grupos, y especialmente entre los niños que recibieron antibiótico cada 6, 8 o 12 h, podría ser debido al hecho de estar participando en un ensayo clínico, lo que podría «motivar» más a los padres a cumplir con la posología asignada. Es conocido que la participación en un estudio puede cambiar el comportamiento de los individuos tanto del grupo de estudio como del de control haciéndolos más cumplidores, lo que se denomina efecto Hawthorne¹⁶.

Los cultivos positivos para cualquier tipo de estreptococo (incluyendo la persistencia del mismo serotipo del inicio del tratamiento o la adquisición de un nuevo serotipo) a los 14-21 días de iniciado el tratamiento fueron similares para los tres tipos de posología (fig. 2). A pesar de incluir la adquisición de un nuevo serotipo, los resultados de la amoxicilina una vez al día no son inferiores a los de otras posologías.

El fallo bacteriológico (cultivo positivo del mismo serotipo de estreptococo a los 14-21 días) de las diferentes posologías se analizó en dos formas: por protocolo y por intención de tratar. Fue posible realizar estos análisis en 3 estudios, y se encontró que el límite superior del IC del 95% del efecto combinado no superaba el 10% en ambos tipos de análisis (figs. 2 y 3). Cabe destacar además que el porcentaje de recaída clínica a los 10-21 días, evaluada en dos estudios, también resultó ser similar.

Sin duda, la dosificación de cualquier antimicrobiano una vez al día es una forma de mejorar el cumplimiento terapéutico de muchas patologías infecciosas. En el caso de la faringitis por SGA, la amoxicilina no es el primer antibiótico que, con el paso del tiempo, ha pasado de administrarse 3 veces/día a sólo 1 o 2 veces/día. Antes que la amoxicilina, la penicilina V se administraba 3 o 4 veces al día para el tratamiento de la FA por SGA. Posteriormente, se demostró similar eficacia con 2 administraciones al día^{17,18} pero la dosificación de una sola vez al día no fue aprobada al presentar mayores recaídas^{19,20}. Posteriormente, cefdinir demostró ser eficaz tanto al ser administrado 2 veces como 1 vez al día para la faringitis por SGA²¹⁻²³. Otros antibióticos, como azitromicina²⁴, cefadroxilo²⁵ y cefixima^{26,27}, han demostrado ser eficaces con la dosificación de una vez al día y han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de la FA por SGA¹. Sin embargo, a pesar que las cefalosporinas²⁸ y los macrólidos²⁹ tienen una mayor eficacia bacteriológica, no son el tratamiento de primera línea por su amplio espectro terapéutico y por el elevado porcentaje de resistencias que generan⁸. La consecución de una hipotética presentación de amoxicilina de liberación retardada podría facilitar el cumplimiento del tratamiento. Sin embargo, Pichichero et al¹⁵ estudiaron la eficacia de un preparado de amoxicilina de liberación lenta, frente a penicilina V administrada 4 veces al día, obteniendo porcentajes de erradicación bacteriológica inferiores a los referidos por los estudios incluidos en la presente revisión, que usaron amoxicilina convencional. Probablemente, los cambios farmacodinámicos introducidos en la presentación de la amoxicilina utilizada por Pichichero et al produjeron, paradójicamente, una disminución de su eficacia erradicadora.

La amoxicilina tiene un espectro antibiótico más amplio que la penicilina y su absorción intestinal es superior porque no es alterada por los alimentos³⁰. Inicialmente, también se administró 3 veces al día³¹ y posteriormente demostró

ser igualmente eficaz administrada dos veces al día³². Los resultados de la presente RS sugieren que la administración de la amoxicilina una sola vez al día tiene una eficacia similar a otras posologías (fig. 2) y además se refuerza la hipótesis de no inferioridad que algunos ensayos clínicos habían ya sugerido^{12,13}.

La amoxicilina administrada una vez al día solo ha demostrado su eficacia en esta patología. En la otitis media también se han realizado estudios utilizando esta posología pero un metaanálisis reciente llegó a la conclusión de que no hay evidencia suficiente para recomendar esta posología frente a otras³³.

Aun queda por determinar si pautas más cortas de amoxicilina (de 6-7 días) serían igual de eficaces que la administración durante 10 días, ya que solo existe en la literatura un estudio que compara estas 2 pautas⁷.

Los efectos adversos descritos en los 3 regímenes fueron similares entre los grupos de comparación, siendo los principales, el dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y rash no específico. A pesar de administrar en una sola vez toda la dosis necesaria para un día, los efectos adversos gastrointestinales no aumentaron.

Esta RS presenta algunas limitaciones que deben comentarse. El número de estudios recuperados fue escaso y en 3 la comparación se estableció con penicilina V (sólo un estudio comparó dos posologías diferentes de amoxicilina). Sin embargo, existen ensayos clínicos que demuestran similar eficacia de ambos antibióticos con idénticas posologías para la curación de la FA por SGA. Una limitación adicional es que no hay forma de saber si en algunos pacientes se estaba tratando a pacientes con FA vírica que eran portadores de SGA. Este hecho puede ser importante por cuanto es conocido que la mayor parte de las FA son de etiología vírica. Sería conveniente la realización en el futuro de ensayos clínicos similares a los aquí incluidos que pudieran distinguir claramente, mediante técnicas rápidas disponibles en las consultas de pediatría, la etiología vírica o no de una FA. La calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión puede considerarse como buena (3 estudios con una puntuación en la escala de Jadad ≥ 3) (tabla 1). El estudio de Shvartzman et al¹⁰ fue el que presentó una menor puntuación (1 punto). El impacto de los resultados de este estudio en los estimadores combinados globales del metaanálisis realizado debe considerarse baja, debido a que también fue el estudio que incluyó a un menor número de participantes (157 de un total de 1.314 pacientes incluidos en esta RS). Por otra parte, la dirección de los resultados de este estudio fue la misma que en los de mayor calidad metodológica¹¹⁻¹³.

Respecto a la posibilidad de la presencia de un sesgo de publicación, el pequeño número de ECA localizados impide su estimación. De todos modos, cabe recordar que este sesgo suele estar presente cuando se localizan ECA favorables a una determinada intervención, lo que no es el caso de los estudios incluidos en esta revisión³⁴.

Como conclusión, y a la vista de los resultados de la presente RS, en pacientes con FA por SGA puede recomendarse el inicio del tratamiento con amoxicilina administrada en una sola dosis diaria durante 10 días a las dosis utilizadas en los ensayos clínicos incluidos.

A pesar que la penicilina es el único antimicrobiano que ha demostrado su eficacia para reducir la incidencia de fiebre reumática^{35,36}, la amoxicilina también podría cumplir

quizá este papel, por su elevado porcentaje de erradicación bacteriológica faríngea, aunque esta hipótesis debería ser confirmada, especialmente en países en vías de desarrollo, donde ha constatado una incidencia más elevada de esta enfermedad. En estos países puede ser también de utilidad la administración intramuscular de penicilina benzatina, pudiendo ser interesante la realización de estudios que comparen en estos países ambas pautas de tratamiento determinando su eficacia y coste-efectividad.

Es muy importante distinguir entre FA por SGA y FA de etiología vírica de cara a la instauración de un tratamiento antibiótico o únicamente sintomático. Se ha de recordar que la FA es uno de los motivos más frecuentes de prescripción de antibióticos en niños y que su administración generalizada y no justificada puede tener efectos adversos como podría ser el caso de problemas gastrointestinales o aparición de exantemas cutáneos en el caso de la FA secundaria a mononucleosis infecciosa. Para evitar estos problemas potenciales es indispensable la disponibilidad, tanto en las consultas de pediatría de atención primaria como en los servicios de urgencias hospitalarios, de pruebas de detección rápida de antígeno estreptocócico. En el caso de resultar dicha prueba positiva para SGA, los resultados de la presente RS demuestran que la administración de amoxicilina una sola vez al día no es inferior a otras dosificaciones del mismo antibiótico o de penicilina V cada 6, 8 o 12 h. En caso de negatividad, la administración de tratamiento sintomático con antitérmicos sería la opción que se debe escoger.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2002;35:113–25.
- Gerber MA. Pharyngitis. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editores. *Pediatric infectious diseases*. 3.ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone; 2008. p. 206–13.
- Gerber MA. Guidance helps pediatricians distinguish between viral, GAS pharyngitis and prevent rheumatic fever. *AAP News*. 2009;30:32–3.
- American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editores. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28.ª ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 616–28.
- Curtin-Wirt C, Casey JR, Murray PC, Cleary CT, Hoeger WJ, Marsocci SM, et al. Efficacy of penicillin vs. amoxicillin in children with group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003;42:219–25.
- Gopichand I, Williams GD, Medendorp SV, Saracusa C, Sabella C, Lampe JB, et al. Randomized, single-blinded comparative study of the efficacy of amoxicillin (40 mg/kg/day) versus standard-dose penicillin V in the treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 1998;37:341–6.
- Cohen R, Levy C, Doit C, De la Rocque F, Boucherat M, Fitoussi F, et al. Six-day amoxicillin vs ten-day penicillin V therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:678–82.
- Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician*. 2009;79:383–90.
- 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.
- Shvartzman P, Tabenkin H, Rosentzwaig A, Dolginov F. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin once a day. *BMJ*. 1993;306:1170–2.
- Feder Jr HM, Gerber MA, Randolph MF, Stelmach PS, Kaplan EL. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics*. 1999;103:47–51.
- Clegg HW, Ryan AG, Dallas SD, Kaplan EL, Johnson DR, Norton HJ, et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: a noninferiority trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:761–7.
- Lennon DR, Farrell E, Martin DR, Stewart JM. Once-daily amoxicillin versus twice-daily penicillin V in group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child*. 2008;93:474–8.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials*. 1996;17:1–12.
- Pichichero ME, Casey JR, Block SL, Guttendorf R, Flanner H, Markowitz D, et al. Pharmacodynamic analysis and clinical trial of amoxicillin sprinkle administered once daily for 7 days compared to penicillin V potassium administered four times daily for 10 days in the treatment of tonsillopharyngitis due to *Streptococcus pyogenes* in children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:2512–20.
- Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 3.ª ed. Madrid: Elsevier España S.A; 2004.
- Krober MS, Weir MR, Themelis NJ, Van Hamont JE. Optimal dosing interval for penicillin treatment of streptococcal pharyngitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 1990;29:646–8.
- Gerber MA, Spadaccini LJ, Wright LL, Deutsch L, Kaplan EL. Twice-daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child*. 1985;139:1145–8.
- Gerber MA, Randolph MF, DeMeo K, Feder Jr HM, Kaplan EL. Failure of once-daily penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child*. 1989;143:153–5.
- Lan AJ, Colford JM, Colford Jr JM. The impact of dosing frequency on the efficacy of 10-day penicillin or amoxicillin therapy for streptococcal tonsillopharyngitis: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2000;105:E19.
- Nemeth MA, McCarty J, Gooch 3rd WM, Henry D, Keyserling CH, Tack KJ. Comparison of cefdinir and penicillin for the treatment of streptococcal pharyngitis. *Cefdinir Pharyngitis Study Group*. *Clin Ther*. 1999;21:1873–81.
- Pichichero ME, Gooch 3rd WM, Pichichero ME, Gooch 3rd WM. Comparison of cefdinir and penicillin V in the treatment of pediatric streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(12 Suppl):S171–173.
- Brook I. A pooled comparison of cefdinir and penicillin in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngotonsillitis. *Clin Ther*. 2005;27:1266–73.
- Hooton TM. A comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Med*. 1991;91:235–65.

25. Pichichero ME, Disney FA, Aronovitz GH, Talpey WB, Green JL, Francis AB. Randomized, single-blind evaluation of cefadroxil and phenoxymethyl penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987;31:903–6.
26. Block SL, Hedrick JA, Tyler RD. Comparative study of the effectiveness of cefixime and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:919–25.
27. Adam D, Hostalek U, Tröster K. 5-day cefixime therapy for bacterial pharyngitis and/or tonsillitis: comparison with 10-day penicillin V therapy. Cefixime Study Group. *Infection.* 1995;23 Suppl 2:S83–86.
28. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics.* 2004;113:866–82.
29. O'Doherty B. Azithromycin versus penicillin V in the treatment of paediatric patients with acute streptococcal pharyngitis/tonsillitis. Paediatric Azithromycin Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;15:718–24.
30. William A. Penicillins, Cephalosporins, and Other β -lactam antibiotics. En: Hardman JG, Limbird LF, editores. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 10.^a ed. Nueva York: McGraw-Hill Companies, Inc; 2001. p. 1207–36.
31. Breese BB, Disney FA, Talpey WB, Green JL. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *J Infect Dis.* 1974;129 Suppl:S178–180.
32. Aguilar A, Tinoco JC, Macias M, Saracusa C, Sabella C, Lampe JB, et al. Randomized, single-blinded comparative study of the efficacy of amoxicillin (40 mg/kg/day) versus standard-dose penicillin V in the treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *Clin Pediatr (Phila).* 1998;37:341–6.
33. Thanaviratnanich S, Laopaiboon M, Vatanasapt P. Once or twice daily versus three times daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD004975.
34. Pértiga Díaz S, Pita Fernández S. Revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Fisterra* [consultado 30/09/2010]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/mbe/investiga/metaanálisis/RSyMetaanálisis.asp>.
35. Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, Rammelkamp CH, Custer EA. Prevention of rheumatic fever: treatment of the preceding streptococcal infection. *JAMA.* 1950;143:151–3.
36. Wannamaker LW, Rammelkamp Jr CH, Denny FW, Brink WR, Houser HB, Hahn EO. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am J Med.* 1951;10:673–95.