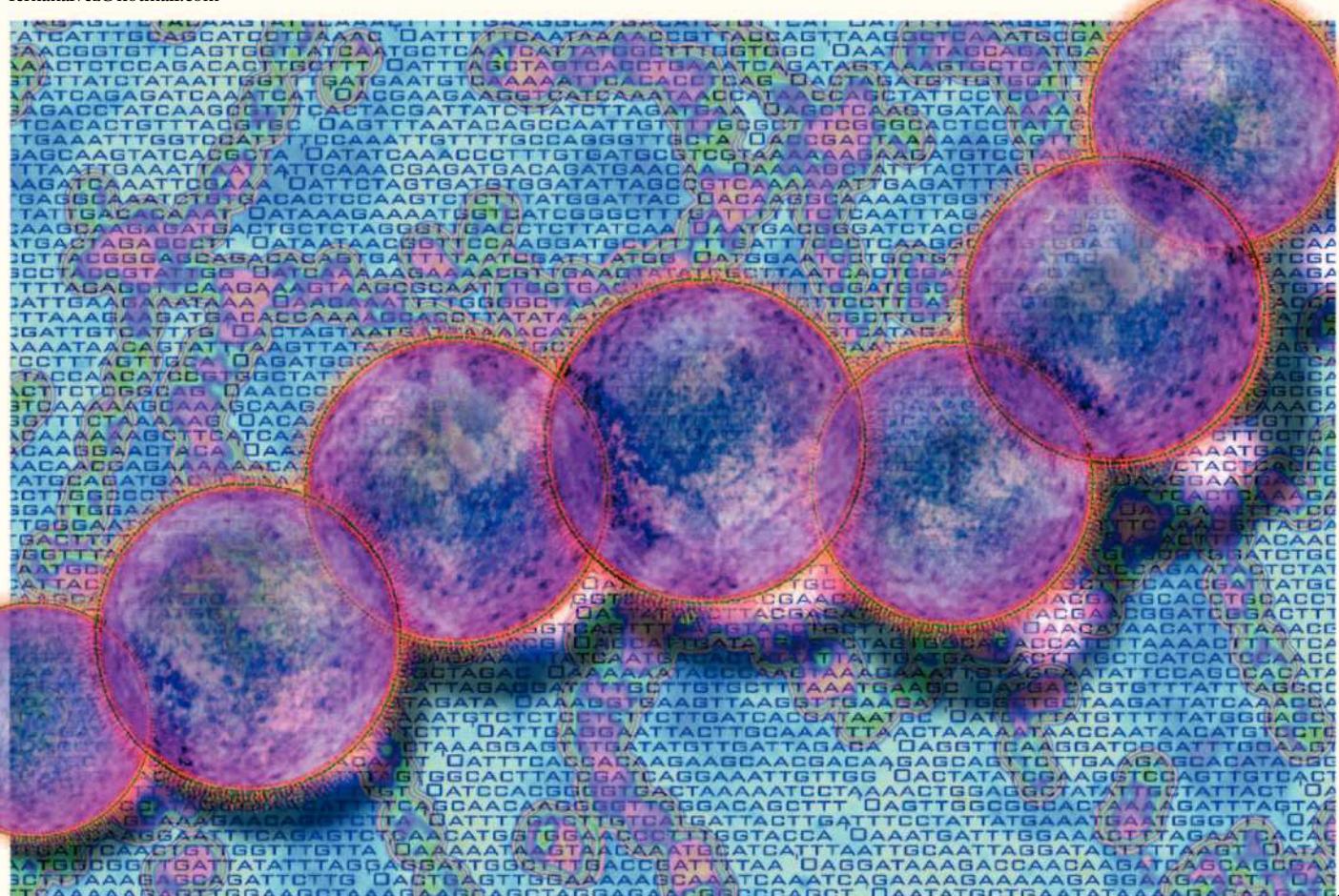


Eficacia de la penicilina en el tratamiento de las faringoamigdalitis estreptocócicas

FERNANDO ÁLVEZ

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. La Coruña. España.
fernanalvez@hotmail.com



Áxel Olivares

Puntos clave

● A pesar de la susceptibilidad universal de *Streptococcus pyogenes* a la penicilina, muchos médicos no la recetan en esta indicación, probablemente por un falso temor al fracaso terapéutico debido a la existencia de publicaciones sobre la menor eficacia de ésta en la erradicación bacteriológica.

● La penicilina sigue siendo el tratamiento de elección, porque su eficacia, realmente, no ha disminuido, a pesar de los argumentos en contra, basados en una mayor tasa de fracasos bacteriológicos publicados en comparación con otros antibióticos.

● Si no hay otros factores de riesgo y el niño está asintomático tras un tratamiento de 10 días con penicilina bien cumplido, no es necesario realizar una comprobación de cura bacteriológica.

● La eficacia comparativa de otros antibióticos con penicilina no ha sido medida, en los estudios realizados, en su capacidad de prevenir la fiebre reumática, sino en las erradicaciones bacteriológicas alcanzadas.

● Si los estudios clínicos sobre eficacia de la penicilina cumplen los criterios de diseño de calidad establecidos, los resultados y las conclusiones sobre su eficacia son favorables a este antibiótico.

El estreptococo hemolítico beta del grupo A (EbhGA) o *Streptococcus pyogenes* es la bacteria que causa con más frecuencia faringoamigdalitis aguda en niños de 5-15 años (intervalo 3-18 años) y, según datos de incidencia, tanto en España como en otros países industrializados acontece en el 15-30% de todos los casos¹⁻³. Aun con tales referencias, esta infección de diagnóstico clínico tan fácil (la mayoría de origen vírico) se trata empíricamente con antibióticos en más del 70% de los casos. Siempre que sea posible y mediante una prueba antigenica rápida y/o cultivo de garganta debe establecerse el diagnóstico de origen estreptococico, porque es cuando el tratamiento antibiótico está definitivamente indicado. Entre otras ventajas, se previenen las complicaciones conocidas debidas a esta bacteria.

Aunque un número importante de antibióticos (sobre todo betalactámicos y macrólidos) han demostrado sus buenos resultados

en el tratamiento de esta infección, la realidad es que desde hace ya más de 50 años el antibiótico recomendado de elección y de referencia es la penicilina (en niños sin alergia a ésta) bien por vía oral o en inyección única por vía intramuscular⁴. Esta indicación terapéutica se ha ratificado actualmente, ya que cumple los objetivos indicados en el tratamiento⁵⁻⁸. La penicilina V debe emplearse por vía oral (fenoximetilpenicilina) en niños menores de 12 años, en dosis de 250 mg cada 12 h durante 10 días (los tratamientos con menos días no son tan efectivos); los pacientes mayores de 12 años deben recibir la dosis de adulto: 500 mg cada 12 h y también durante 10 días⁹. Si presentan vómitos o rechazo, no está asegurado el cumplimiento por vía oral; y si pertenecen a países en desarrollo, se administra una inyección única de penicilina G benzatina en dosis de 600.000 U en los que pesan menos de 27 kg y de 1.200.000 U en los que pesan más de 27 kg⁵.

Citas completas de los estudios revisados en este metaanálisis:

Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal tonsilpharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:275-81.

Kaplan EL, Johnson DR. Unexplained reduced microbiological efficacy of intramuscular benzathine penicillin G and of oral penicillin V in eradication of group A streptococci from children with acute pharyngitis. *Pediatrics* 2001;108:1180-6.

Pacifico L, Scopetti F, Ranucci A, Pataracchia M, Savignoni F, Chisea C. Comparative efficacy and safety of 3-day azithromycin and 10-day penicillin V treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1005-8.

Gerber MA, Randolph MF, Chantry J, Wright LL, De Meo K, Kaplan EL. Five vs ten days of penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1987;141:224-7.

Hamill J. Multicentre evaluation of azithromycin and penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis and tonsillitis in children. *J Antimicrob Chemother* 1993;10:31(Suppl E):89-94.

Gerber MA, Randolph MF, De Meo K, Feder HM, Kaplan EL. Failure of once-daily penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1989;143:153-5.

Krober MS, Weir MR, Themelis NJ, Van Hamont JE. Optimal dosing interval for penicillin treatment of streptococcal pharyngitis. *Clin Pediatr* 1990;29:646-8.

Ovetchkine P, Levy C, De la Rocque F, Boucherat M, Bingen E, Cohen R. Variables influencing bacteriological outcome in patients with streptococcal tonsillopharyngitis treated with penicillin V. *Eur J Pediatr* 2002;161:365-7.

Gooch WM, McLinn SE, Aronovitz GH, Pichichero ME, Kumar A, Kaplan EL, et al. Efficacy of cefuroxime axetil suspension compared with that of penicillin V suspension in children with group A streptococcal pharyngitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:159-63.

Aujard Y, Boucot I, Brahimi N, Chiche D, Bingen E. Comparative efficacy and safety of four-day cefuroxime axetil and ten-day penicillin treatment of group A beta hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:295-300.

Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, Bell GL, Siddiqui PN, Lerer TJ, et al. Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics* 1999;104:911-7.

Tanz RR, Shulman ST, Sroka PA, Marubio S, Brook I, Yoger R. Lack of influence of betalactamase-producing flora on recovery of group A streptococci after treatment of acute pharyngitis. *J Pediatr* 1990;117:859-63.

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.

Feder HM, Gerber HA, Randolph MF, Stelmach PS, Kaplan EL. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics* 1999;103:47-51.

Lan AJ, Colford JM. The impact of dosing frequency on the efficacy of 10-day penicillin or amoxicillin therapy for streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000;105:19e.

Adam D, Scholtz H, Helmerking M. Short-course antibiotic treatment of 4782 culture-proven cases of group A streptococcal tonsillopharyngitis and incidence of poststreptococcal sequelae. *J Infect Dis* 2000;182:509-16.

Schaad UB, Kellerhals P, Altweig M. Azithromycin versus penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:304-8.

Cohen R, Reinert P, De la Rocque F, Levy C, Boucherat M, Robert M, et al. Comparison of two dosages of azithromycin for three days vs penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002:297-303.

Kaufhold A. Randomized evaluation of benzathine penicillin V twice daily vs potassium penicillin three times daily in the treatment of group A streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:92-8.

O'Doherty B. Azithromycin vs 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.

Resumen

La faringoamigdalitis aguda es una de las infecciones más frecuentes en la práctica pediátrica. Más del 70% se trata con antibióticos, cuando no más del 30% están causadas por el estreptococo hemolítico beta grupo A o *pyogenes*. La consecuencia es que, como en la mayoría no se realiza un diagnóstico preciso, se recibe un tratamiento antibiótico empírico innecesario. En pacientes con faringoamigdalitis aguda debe establecerse el diagnóstico de origen estreptocócico, que es cuando el antibiótico está realmente indicado. Diferentes antibióticos, incluyendo penicilina, amoxicilina (con y sin ácido clavulánico), cefalosporinas, macrólidos y clindamicina han demostrado en suficientes estudios clínicos su efectividad en el tratamiento. Muchos de ellos ensayan tratamientos de penicilina oral como antibiótico único o de referencia y la comparán con los otros antibióticos citados. Para hacer una valoración más objetiva y fiable de la eficacia de la penicilina es conveniente que estos estudios se adapten lo mejor posible a unos criterios de calidad en el diseño establecidos para este tipo de infección. No pueden ser comparables los resultados ni las conclusiones serán las mismas, si existen diferencias en el número y tipo de pacientes, si no se tipifican los estreptococos aislados o no se hace un control efectivo del cumplimiento, por ejemplo. En este metaanálisis que se presenta, se seleccionaron 23 estudios con una mejor calidad de diseño y, tras su revisión, se deduce que la penicilina por vía oral puede seguir recomendándose como tratamiento de elección en la faringoamigdalitis estreptocócica, sobre todo en niños mayores de 3 años, pues no existen diferencias significativas con otros antibióticos en las erradicaciones del estreptococo de la garganta, ni en la respuesta clínica y tiene un buen margen de seguridad en cuanto a la aparición de efectos secundarios. Como la fiebre reumática es muy rara actualmente, la eficacia comparativa (con penicilina) de los antibióticos introducidos últimamente, no ha sido medida en su capacidad de prevenir esta complicación, sino en el porcentaje de erradicaciones bacteriológicas conseguidas al terminar el tratamiento. Basándose en estos datos de diferencias en la erradicación bacteriológica, posiblemente muchos médicos no recetan la penicilina por un falso temor a una mala respuesta terapéutica.

Idoneidad de la penicilina en el tratamiento antibiótico de la faringoamigdalitis estreptocócica

Datos de prescripciones de antibióticos señalan que la penicilina no es el antibiótico preferido por muchos médicos, lo que induce a pensar si existen dudas en cuanto a su eficacia real. Este uso infrecuente, sorprendente dada la susceptibilidad universal del EbhGA a este antibiótico, probablemente esté más en relación con dificultades de cumplimiento con penicilina oral por su señalado mal sabor o por un temor infundado a una mala respuesta clínica debido a la aparente resistencia de la bacteria tras las publicaciones de estudios clínicos que resaltan un mayor fracaso en la erradicación de estreptococos de la garganta tras tratamientos con penicilina¹. También se utiliza menos, lo que parece más razonable, porque la inyección de penicilina G benzatina es dolorosa. Un análisis selectivo de los estudios clínicos que contemplan estos y otros aspectos nos permite establecer mejor el protagonismo actual y la eficacia real de la penicilina en el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica.

Prevención de complicaciones no supurativas y supurativas

Desde siempre se ha destacado que, sobre todo, la prevención de fiebre reumática es el primer objetivo del tratamiento. La penicilina por vía intramuscular, tanto en suspensión oleosa con un 2% de monostearato de aluminio, como de depósito (benzatínica), fue el único régimen que, en estudios prospectivos controlados, demostró una erradicación efectiva del EbhGA en pacientes con faringoamigdalitis para así prevenir la fiebre reumática^{4,7}. En esta capacidad de erradicación bacteriológica se basaron más tarde los tratamientos con penicilina oral que, dentro de los 9 días del comienzo de los síntomas, en pautas de 10 días y asegurado el cumplimiento, reducen el riesgo de fiebre reumática en un 90%^{5,10}. A pesar de que se ha establecido que la erradicación de EbhGA de la garganta previene esta complicación, ningún régimen antibiótico erradica la bacteria en el 100% de los casos⁵. Además, numerosas observaciones clínicas señalan que los estreptococos o sus clones, que persisten en la faringe después de un tratamiento adecuado, carecen de potencial patógeno, con un riesgo muy bajo o prácticamente inexistente de causar fiebre reumática (el riesgo depende más de la adquisición de cepas reumatógenas de mayor virulencia). Sólo la faringoamigdalitis estreptocócica sin tratar es capaz de inducir esta complicación (estimada en un 3% de los casos) y todas sus consecuencias^{10,11}. La penicilina cumple este primer objetivo y debido a que la incidencia de la fiebre reumática ha descendido tanto en los países industrializados en los últimos 25 años (0,08-0,5/100.000 niños en edad escolar¹⁰) se está reconsiderando este requisito de propósito primordial del tratamiento.

Tras una faringoamigdalitis estreptocócica, la incidencia de episodios como abscesos periamigdalino y retrofaríngeo, otitis media, sinusitis y linfadenitis cervical es baja, independientemente del tratamiento antibiótico utilizado y en niños sin tratamiento es sólo del 1,25%². Los niños que recibieron tratamiento con penicilina están protegidos contra la aparición de estas complicaciones y, por ejemplo, las posibilidades de presentar un absceso periamigdalino se reducen en casi un 90%².

Eficacia en la erradicación bacteriológica de EbhGA

Desde hace unos 20 años, publicaciones de diversos estudios clínicos señalan un aumento en la cuantía de fracasos en la supresión de esta bacteria de la garganta tras tratamientos con penicilina oral durante 10 días o penicilina intramuscular, estimados entre un 10-30% e incluso hasta en un 38%^{1,12,13}. Son datos que también se manifiestan en desventaja respecto a otros betalactámicos utilizados en el tratamiento, como las cefalosporinas. Pero también deben tenerse en cuenta los porcentajes de fracaso publicados, al completar tratamientos con penicilina, menores del 10%^{9,14-17} y esta disparidad de resultados es motivo de confusión entre los médicos al decidir si la penicilina es el antibiótico de elección. La consecuencia es la tendencia a la prescripción de antibióticos de amplio espectro (cefalosporinas de segunda y tercera generación, amoxicilina-ácido clavulánico) y macrólidos. A su vez, la mayor utilización de los últimos por este motivo ha generado en nuestro país y otros de nuestro entorno una prevalencia mayor de estreptococos resistentes a macrólidos de 14 y

15 átomos¹⁸. Por diferencias en el diseño de los estudios clínicos sobre tratamientos de la faringoamigdalitis estreptocócica es muy difícil comparar y extraer conclusiones rigurosas sobre estas tasas de fracaso con penicilina oral. En este sentido, una revisión minuciosa del metaanálisis de Pichichero et al¹² evidenció que, de los 22 estudios clínicos citados, sólo 3 (citas 10, 12 y 15) reunían con mayor asiduidad los criterios establecidos como idóneos (tabla 1) (incluso el correspondiente a su cita n.º 10 no debería ser tenido en cuenta por incluir sólo 15 pacientes) y los 19 estudios restantes presentaban defectos en el diseño, por lo que fueron seriamente cuestionados en su momento^{6,19}. Estos defectos se referían a diferencias evidentes en el número y características de la muestra por inclusión de pacientes con muy heterogénea expresividad clínica, con distintos criterios de indicación de cultivos, sin serotipificación de los estreptococos aislados, sin valoración efectiva del cumplimiento de la medicación, etc. Se efectuó una búsqueda y examen de estudios clínicos publicados sobre la eficacia de la penicilina oral durante 10 días en

Tabla 1. *Modelo de diseño (decálogo) de estudios clínicos sobre la eficacia terapéutica de la penicilina y otros antibióticos en el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica*

1. Estudios controlados a ciego y aleatorizados
2. Inclusión de pacientes con criterios clínicos de probable infección estreptocócica, con preferencia para mayores de 3 años. Minimizar la entrada de portadores de EbhGA, excluyendo los que presentan síntomas víricos, aquellos con una historia de aislamientos estreptocócicos repetidos en garganta o de faringoamigdalitis por EbhGA de repetición (3 o más episodios en el año anterior)
3. Inclusión de pacientes con cultivos positivos de garganta a EbhGA, independientemente del número de colonias
4. Exclusión de pacientes que hayan recibido antibióticos en los 10 días previos o una inyección de penicilina G benzatínica en 6 semanas previas
5. Exclusión de pacientes con hipersensibilidad a la penicilina (si es el medicamento probado) y aquellos con enfermedad crónica
6. Cultivos de garganta de control, no más tarde de 14 días después de terminar el tratamiento
7. Tipificación del EbhGA, en el diagnóstico previo al tratamiento y en el control postratamiento. Es preferible la tipificación molecular de ADN (como polimorfismo de la longitud de fragmentos de restricción del ADN) pues la serotipificación de antígenos T y M como método de referencia utilizado habitualmente puede ser insuficiente para diferenciar clones y porque el 15-40% de los aislamientos no son tipificables²⁵
8. Determinación de anticuerpos ASLO y anti-desoxirribonucleasa (Dnasa) B, durante el diagnóstico y 4 semanas después
9. Vigilancia y documentación del cumplimiento del tratamiento antibiótico instaurado
10. Análisis y soporte estadístico

Adaptada de Shulman et al¹⁹.
ADN: ácido desoxirribonucleico.

el tratamiento de la faringoamigdalitis de niños y adolescentes y los seleccionados por su mayor calidad, con mejores directrices de diseño, se muestran en la tabla 2. Se revisan 23 estudios desde el año 1982 con un total de 4.008 niños tratados que confirman la comentada disparidad de resultados: entre un 2,3-35,5% de fracasos en la erradicación de EbhGA; pero si se tienen en cuenta algunas variables los resultados y conclusiones son diferentes:

a) En los 9 estudios en los que se seleccionaron sólo pacientes mayores de 3 años de edad, en la mayoría (6 estudios) y de forma global se alcanzó un porcentaje medio de fracaso bacteriológico inferior al 10%. Datos más optimistas que los observados en los otros 14 estudios, que incluyeron niños menores de 3 años y en los que la media de fracaso supera el 15%, y que los observados en la mayoría de los estudios (80%), con porcentajes de fracaso superiores al 10%. Es conocido que los virus causan muchas faringoamigdalitis, esto está especialmente probado en niños con menos de 3 años y, sobre todo, en menores de 2 años¹¹. En estudios clínicos con una población de niños tan pequeños es probable que un número de los analizados sean simplemente portadores faríngeos de EbhGA en el curso de un proceso clínico vírico. La penicilina es menos efectiva que otros antibióticos (como las cefalosporinas) en la eliminación de este estado de portador. También, y aunque aún no haya sido suficientemente corroborado en otros estudios, parece interesante y significativo el realizado por Ovetchkine et al²⁰ que evidencia en los menores de 6 años un aumento de persistencia de estreptococos en la garganta después de tratamientos bien recibidos con penicilina V, datos que sugieren que este grupo de edad podría ser tratado con otro antibiótico diferente, quizás amoxicilina⁷.

b) Si examinamos los estudios donde se comparó la eficacia de la penicilina en la erradicación bacteriológica con otros antibióticos, de los 5 que ensayaron cefalosporinas^{12[citas 12,15],21-23} sólo uno mostraba una clara desventaja de la penicilina²¹ y en los otros 4 las diferencias de curas bacteriológicas a favor de cefalosporinas eran sólo del 0,2-6%. No parecen convincentes estas diferencias, no superiores al 10%, como motivo para justificar el uso rutinario de antibióticos de amplio espectro y de mayor coste en el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica, sobre todo en países donde la fiebre reumática prácticamente ha desaparecido. En los otros estudios que compararon otros antibióticos no se consiguieron erradicaciones bacteriológicas significativamente superiores a las logradas con penicilina²⁴⁻²⁷ y 2 publicaciones recientes señalan que concretamente la azitromicina es claramente inferior en este propósito de erradicación a no ser que se administre el doble de la dosis habitualmente recomendada^{28,29}.

Valor e importancia clínica de la persistencia de EbhGA en la faringe referida en los estudios sobre tratamientos con penicilina

Tras un tratamiento bien recibido de penicilina y si el paciente está asintomático no es necesario realizar la comprobación de cura bacteriológica con cultivo^{5,7}. Las indicaciones para realizar un cultivo de garganta de control al concluir el tratamiento son:

- a) Si el niño aún presenta síntomas relacionados.
- b) Sin seguridad o con dudas en el cumplimiento.
- c) Antecedentes de fiebre reumática en el niño o en un familiar con el que conviva.
- d) Evidencia de infección invasiva por el EbhGA en la comunidad.

El aislamiento del EbhGA después de un tratamiento bien cumplido y en un niño asintomático no significa que exista un fracaso clínico del tratamiento. Durante la convalecencia de la infección bien tratada, las cepas de EbhGA tienden a perder su virulencia (de la proteína M y capsulación) y a per-

manecer como organismos comensales, en un estado quiescente, dentro de las células epiteliales de la garganta sin riesgo de invasión o destrucción tisular (si son capaces o no de cambiar su virulencia es una cuestión sin aclarar). También las infecciones por cepas de EbhGA, portadoras de genes *pfbpI*, codifican y permiten la adherencia e interiorización dentro de las células respiratorias y así sobreviven³⁰. Es probable que los niños se hagan portadores incluso durante años y la penicilina, tanto por vía oral como intramuscular, no es eficaz en esta situación, ya que alcanza menos concentración en tejidos sin inflamación, es inactiva contra bacterias sin estado de multiplicación y no entra dentro de estas células respiratorias. En el

Tabla 2. Eficacia de la penicilina oral (fenoximetilpenicilina) durante 10 días en el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica. Análisis de estudios clínicos con criterios de mejor calidad de diseño

Estudio	Edad (años)	N	Dosis/día	(N.º de dosis)	Fracaso bacteriológico (%) ^a		AB comparativo/ fracaso bacteriológico (%) ^b	Curación/ mejoría (%)
					> 3 años	< 3 años		
Pichichero et al (1991)¹²								
Cita 12 (1982)	2-15	50	30 mg/kg	3		20,0	Cefadroxilo/14	
Cita 15 (1986)	2-25	99	750 mg	3		6,0	Cefadroxilo/2	95
Gerber et al (1987) ¹⁹	3-25	99	750 mg	3	6,0			95
Gerber et al (1989) ¹⁶	3-21	76	750 mg	3	8,0			
Tanz et al (1990) ²⁴	2-16	43	375-750 mg	3		2,3	Amoxicilina- ácido clavulánico/6,5	
Krober et al (1990) ¹⁷	3-18	48	1.000 mg	2	6,0			
Gooch et al (1993) ²¹	2-13	126	50 mg/kg	3		15,9	Cefuroxima/5,8	81
Hamill et al (1993) ¹⁵	3-12	44	500-1.000 mg	4	5,0		Azitromicina/7	93
Aujard et al (1995) ²²	2-15	103	45 mg/kg	3		12,6	Cefuroxima/12,4	96,1
Kaufhold et al (1995) ³⁷	1-14	70	30 mg/kg	3		12,9		98
Kaufhold et al (1995) ³⁷	1-14	131	30 mg/kg	2 ^c		14,5		97
Kaufhold et al (1995) ³⁷	1-14	130	60 mg/kg	2 ^c		12,3		98,5
Cohen et al (1996) ²⁵	3-15	136	45 mg/kg	3	14,7		Amoxicilina/16,3	89
Pacífico et al (1996) ¹⁴	3-12	78	50.000 U/kg	2	9,0		Azitromicina/46	91
O'Doherty et al (1996) ³⁸	2-13	132	500-1.000 mg	4		8,0	Azitromicina/2	97
Feder et al (1999) ²⁶	4-18	73	750 mg	3	11,0		Amoxicilina/5	
Geber et al (1999) ²³	3-18	94	25-50 mg/kg	3	6,0		Cefadroxilo/5	
Adam et al (2000) ²⁷	1-18	1.380	50.000 U/kg	3		15,6	6 antibióticos ^b /16,7	93,4
Kaplan et al (2001) ¹³	2-12	284	750 mg	3		25		
Ovetchkine et al (2002) ²⁰	2-5	276	45 mg/kg	3		35,5		
Ovetchkine et al (2002) ²⁰	6-15	260	45 mg/kg	3	21,9			
Schaad et al (2002) ²⁸	2-12	130	100.000 U/kg	3		19,0	Azitromicina/38	97
Cohen et al (2002) ²⁹	2-12	146	45 mg/kg	3		16,0	Azitromicina/42-6	95
Total: Estudios: 23		Pacientes: 4.008			Porcentaje medio: 9,7	15,4		94

^aCultivos entre 1-14 días tras completar tratamiento. Resultados según los estudios incluyen niños mayores o menores de 3 años.

^bErradicación bacteriológica de otros antibióticos estudiados en comparación con la penicilina. Adam et al²⁷: amoxicilina-ácido clavulánico, ceftibuteno, cefuroxima, loracarbef, claritromicina, eritromicina.

^cFenoximetilpenicilina benzatina.

AB: antibiótico.

estudio de Kaplan et al¹³, del grupo de pacientes tratados con penicilina G benzatina, el 27% tenía persistencia de EbhGA en la garganta (sin presentar más tarde ningún tipo de secuelas) y el autor no aporta unas explicaciones que aclaren este porcentaje tan alto tras la inyección intramuscular y asegurando así el cumplimiento. Especula con la posibilidad de diferencias en la potencia y composición de los preparados de penicilina benzatina según el laboratorio fabricante. La persistencia de estos estreptococos es una situación inocua e inofensiva, tanto para el niño que ha recibido bien el tratamiento con penicilina, como para las personas en contacto con él (con bajo riesgo de adquirir la infección, que no es superior al 9%)^{7,11,31}. Muchos casos de ineficacia bacteriológica del tratamiento con penicilina son ya un estado de portador y las razones por las que no se consigue la erradicación son desconocidas. En este sentido, se imputan otras causas que están sometidas a debate, porque no están probadas o por su mínimo protagonismo^{1,6,23}:

- a) Copatogenia por existencia de bacterias en la faringe que producen betalactamasas que inactivan la penicilina.
- b) Tolerancia de EbhGA a la penicilina, con disminución de su efecto bactericida.
- c) No existe interferencia bacteriana de estreptococos alfa hemolíticos en mucosa oral que impiden el crecimiento de estreptococos grupo A.
- d) Faringoamigdalitis víricas en niños portadores de EbhGA.
- e) Persistencia de estreptococos en los cepillos de dientes y aparatos de ortodoncia removibles que provocan reinfecciones por los mismos serotipos.
- f) Formación de acumulaciones de estreptococos (*biofilms*) dentro de las criptas de las amígdalas infectadas o hipertróficas, lo que causa que, aunque exista mejoría clínica, no haya una respuesta clara a los antibióticos y se puedan necesitar dosis más altas o durante más tiempo³².

Los pacientes con persistencia de EbhGA en su garganta tras un tratamiento adecuado con penicilina no están en riesgo de presentar complicaciones supurativas o no supurativas^{11,19}. En el estudio de Adam et al²⁷, que incluyó un número importante de niños con faringoamigdalitis estreptocócica tratados con penicilina, un 15,6% con persistencia de EbhGA al final del tratamiento, ninguno presentó secuelas sin supuración en el plazo de 6 meses.

En los casos en que esté justificado asegurar la cura bacteriológica, se debe comprobar la persistencia o no de EbhGA de la misma cepa y serotipo homólogo, aislado en las primeras 2 semanas tras completar el tratamiento con penicilina. Después de este tiempo, los cultivos positivos pueden representar adquisiciones de serotipos diferentes o el mismo serotipo procedente de contactos próximos⁶.

Eficacia clínica

La faringoamigdalitis estreptocócica es una infección autolimitada, es decir, que sin tratamiento antibiótico el niño mejora y los síntomas se resuelven en 3-4 días, por lo que el significado clínico de la persistencia o no de signos y síntomas es difícil de determinar y objetivar tras un tratamiento antibiótico bien establecido¹³. La mayoría de los pacientes, a las 24 h

de iniciar el tratamiento con penicilina, se encuentra mejor, con un descenso de la temperatura y con una disminución del dolor y del tamaño de la adenopatía cervical. No hay motivos (y esto es algo de difícil dialéctica con los pacientes y la familia) para demorar el inicio del tratamiento con penicilina más de 24 h ante el temor de una peor evolución clínica (o mayor tendencia a recaídas) si se instaura tempranamente. Un estudio, publicado en 1985, evaluó si había diferencias en la respuesta clínica entre un grupo de niños tratados tempranamente en las primeras 24 h con penicilina (250 mg cada 12 h) y otro, tratado con placebo en el que se demoró el tratamiento antibiótico. Pasadas estas 24 h, el 80% de los pacientes que recibió penicilina ya no tenía fiebre y presentaba una disminución del dolor y tamaño de la adenopatía cervical comparado con la mejoría detectada en el 20% de los pacientes del grupo placebo³³. En los estudios clínicos sobre tratamientos con penicilina oral durante 10 días, en los que se examinaron las variables de respuesta clínica, se obtienen datos contradictorios, ya que muchos de ellos no están bien diseñados o no son a ciego (o sólo parcialmente), por lo que no están claros los criterios de mejoría, curación o persistencia de síntomas. Por ejemplo, algunos estudios consideran la presencia de eritema faríngeo al terminar el tratamiento como un fracaso clínico o la persistencia de la adenopatía cervical, aunque haya disminuido el tamaño. Del análisis de los 23 estudios clínicos seleccionados que cumplen gran parte de los criterios de diseño y en los que revisaron la evolución de los signos y síntomas se pueden sacar mejores conclusiones sobre la eficacia, como la buena respuesta al tratamiento con penicilina en más del 90% de los pacientes (tabla 2). Una mejoría o curación clínica no depende de que se consiga la erradicación bacteriológica de EbhGA.

Espectro de actividad antibacteriana conveniente

La fenoximetilpenicilina y la penicilina G benzatina tienen un espectro de actividad corto, por lo que no suprimen la microflora normal. Para observar si existían cambios en la susceptibilidad de EbhGA a penicilina se llevaron a cabo 2 estudios que seleccionaron y analizaron 778 cepas aisladas en Estados Unidos y Europa desde 1917 al año 2000. A pesar de la amplia

Tabla 3. CMI₉₀ (μg/ml) de *Streptococcus pyogenes* a penicilina

Año	Cepas (N)	CMI ₉₀ (intervalo)
1917-1939 ³⁴	21	0,0156-0,031
1940-1959 ³⁴	29	0,008-0,031
1960-1979 ³⁴	24	0,008-0,031
1980-1997 ³⁴	59	0,008-0,031
1999-2000 ³⁵		
España	52	0,008-0,03
Europa	593	0,008-0,03

CMI: concentración mínima inhibidora.

utilización de penicilina durante más de 50 años, no se demostró un aislamiento clínico de EbhGA resistente y las concentraciones mínimas inhibidoras no cambiaron a lo largo de los años^{34,35} (tabla 3). Existen casos bien documentados de EbhGA resistentes a macrólidos y este dato sí que es relevante en pacientes con alergia a los antibióticos betalactámicos.

Facilidad de cumplimiento del tratamiento establecido

Se puede afirmar, de una forma general, que aproximadamente una tercera parte de los pacientes tratados con penicilina oral deja de tomarla los días indicados porque ya se encuentran mejor, otra tercera parte lo hace por falta de información o de cuidados. Una cuarta parte de los familiares expresan dificultades para que el niño tome bien el medicamento, sobre todo los niños más pequeños. El buen cumplimiento del tratamiento prescrito depende de una adecuada información, a la familia y al paciente, del número de dosis diarias (mejor con 2 dosis que con 3 o 4) y de los tipos de presentación del medicamento según las formas galénicas disponibles:

Penicilina G benzatina. En inyección única, por vía intramuscular, ha sido durante mucho tiempo el tratamiento de referencia de la faringoamigdalitis estreptocócica, porque además garantizaba el cumplimiento. Tras su administración, se alcanza una concentración sérica de penicilina G relativamente baja, pero que inhibe todas las cepas del EbhGA al menos durante 17 días. Estas concentraciones varían y fluctúan según la edad del niño, el área de inyección o las preparaciones de los distintos fabricantes¹³, aunque es probable que la concentración sérica alcanzada no sea el más importante parámetro de eficacia, sino conseguir, durante un tiempo, un valor alto en el tejido faringoamigdalar, que es más elevado en presencia de inflamación aguda. Muchos médicos dejaron de recetarla si el paciente no planteaba dudas de cumplimiento, porque la inyección es dolorosa y existía el temor hacia un mayor riesgo de reacciones alérgicas. Se puede reducir el dolor si el preparado comercial combina además penicilina procaína, siempre que se respete la dosis de penicilina benzatina indicada.

Fenoximetilpenicilina (penicilina V). Por vía oral, es la penicilina de elección si el paciente no vomita y se asegura el cumplimiento del tratamiento, lo que se puede facilitar si se dosifica cada 12 h. Dos dosis al día son tan efectivas como 3 o 4 veces al día. Un metaanálisis comparó los 6 estudios que mejor cumplían criterios de diseño y que indagaron sobre el intervalo de la dosis de penicilina en la faringoamigdalitis estreptocócica. No se reducía la eficacia con 2 dosis al día ni existía diferencias en relación con la dosis total diaria³⁶. En España, disponemos de 2 sales de penicilina V que no difieren en cuanto a su actividad biológica, pero sí en sus propiedades farmacocinéticas:

1. La fenoximetilpenicilina potásica, después de una dosis oral, alcanza rápidamente concentraciones séricas altas, también en la superficie de las amígdalas inflamadas, pero debe ingerirse con el estómago vacío (1 h antes o 2 h después de las comidas). La vida media es corta (0,5 h) lo que puede signifi-

car que las concentraciones alcanzadas no se mantengan satisfactoriamente. Se ha atribuido el mal cumplimiento al mal sabor y a las formas de presentación en nuestro país (cápsulas y sobres), y así que los médicos opten por otros antibióticos como las cefalosporinas y los macrólidos.

2. La fenoximetilpenicilina benzatina tiene un comportamiento farmacocinético más favorable. Tras una dosis estándar oral se absorbe más lentamente, con una concentración sérica inicial más baja que la anterior, pero alcanza concentraciones en el tejido de las amígdalas por encima de la concentración mínima inhibidora (CMI) del EbhGA, incluso unas 9 h después. Además de una vida media 3 veces más alta, su absorción no se altera con los alimentos y beneficia el cumplimiento que esté disponible en suspensión y sin el sabor amargo característico de la sal potásica, lo que facilita su administración en niños más pequeños³⁷. No existen muchos estudios clínicos que utilicen esta sal de penicilina. En el estudio de Kaufhold³⁷, como se expone en la tabla 2, las respuestas clínicas y bacteriológicas, en un total de 261 niños tratados, son similares a las conseguidas con fenoximetilpenicilina potásica.

Buena tolerancia y mínimos efectos secundarios

En general, las reacciones alérgicas son menos frecuentes en niños que en adultos y varían en todas las edades entre el 0,7-4% de pacientes tratados, con una mayor incidencia después de la inyección de penicilina benzatina². Pero si basamos los cálculos, no en el número total de reacciones, sino en el porcentaje de niños que reciben la inyección y presentan reacción inmediata, el número es realmente muy bajo. De los 23 estudios revisados, en los que se hace referencia a la aparición de efectos secundarios se destaca que la penicilina por vía oral es bien tolerada, con una evidencia de reacciones adversas del 0-5,6%^{14,15,21,25,27,29}, todas con erupciones cutáneas leves y síntomas digestivos.

Eficacia comparativa entre diversos antibióticos

Antibióticos como la penicilina, la amoxicilina, las cefalosporinas, los macrólidos y la clindamicina han mostrado su efectividad tanto en la erradicación del EbhGA de la garganta como en la resolución de los signos y síntomas de la faringoamigdalitis estreptocócica. Debido a que la fiebre reumática es muy rara, actualmente la eficacia comparativa de los antibióticos introducidos últimamente no ha sido medida en su capacidad de prevenir esta complicación, sino en el porcentaje de erradicaciones bacteriológicas conseguidas al finalizar el tratamiento. En los últimos 20 años se están publicando muchos estudios clínicos que ensayan tratamientos con penicilina por vía oral como antibiótico único, o como modelo de referencia, comparándola con los otros antibióticos citados. Para una valoración más objetiva de estos estudios, deben interpretarse de forma minuciosa, con más rigor, teniendo en cuenta los resultados de los que mejor cumplen unos modelos de diseño, con unos criterios de inclusión de pacientes y una metodología determinados para la faringoamigdalitis estreptocócica.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■■ Ensayo clínico controlado

■■■ Epidemiología

1. Pichichero ME, Casey JR, Mayes T, Francis AB, Marsooci SM, Murphy AM, et al. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:917-23.
2. Tsevant J, Kotagal UR. Management of sore throats in children. A cost-effectiveness analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:681-8.
3. Contessoto C, Cámera MS, Avilés MJ, Ojeda JM, Cascales I, Rodríguez-Sánchez F. Empleo racional de antibióticos en pediatría: impacto de la aplicación de un test rápido de detección de estreptococo beta-hemolítico del grupo A en la faringoamigdalitis aguda. *An Esp Ped* 2000;52:212-9.
4. ●● Shulman ST, Tanz RR, Gerber MA. Streptococcal pharyngitis. En: Stevens DL, Kaplan EL, editors. *Streptococcal Infections. Clinical aspects, microbiology and molecular pathogenesis*. Oxford: Oxford University Press, 2000; p. 76-101.
5. ● Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. *Pediatrics* 1995;96:758-64.
6. ● Markowitz M, Gerber MA, Kaplan EL. Treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: reports of penicillin's demise are premature. *J Pediatr* 1993;123:679-85.
7. ●● Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:113-25.
8. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. En: Pickering LK, editor. *Red Book 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics, 2003; p. 573-84.
9. Gerber MA, Randolph MF, Chanatry J, Wright LL, De Meo K, Kaplan EL. Five vs. ten days of penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1987;141:224-7.
10. ● Olivier C. Rheumatic fever. Is it still a problem? *J Antimicrob Chemother* 2000;45: 13-21.
11. ● Schwartz B, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Dowell SF. Pharyngitis. Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101:171-4.
12. Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:275-81.
13. Kaplan EL, Johnson DR. Unexplained reduced microbiological efficacy of intramuscular benzathine penicillin G and of oral penicillin V in eradication of group A streptococci from children with acute pharyngitis. *Pediatrics* 2001;108:1180-6.
14. Pacifico L, Scopetti F, Ranucci A, Pataracchia M, Savignoni F, Chisea C. Comparative efficacy and safety of 3-day azithromycin and 10-day penicillin V treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1005-8.
15. Hamill J. Multicentre evaluation of azithromycin and penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis and tonsillitis in children. *J Antimicrob Chemother* 1993;10:31(Suppl E):89-94.
16. Gerber MA, Randolph MF, De Meo K, Feder HM, Kaplan EL. Failure of once-daily penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1989;143:153-5.
17. Krober MS, Weir MR, Themelis NJ, Van Hamont JE. Optimal dosing interval for penicillin treatment of streptococcal pharyngitis. *Clin Pediatr* 1990;29:646-8.
18. Gené A, González-Cuevas A, Muñoz C, Luaces C, Latorre C. Actualización de la sensibilidad antibiótica de *Streptococcus pyogenes* en pediatría. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2000;18:143-5.
19. ●● Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, Markowitz M. Streptococcal pharyngitis. The case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1-7.
20. Ovetchkina P, Levy C, De la Rocque F, Boucherat M, Bingen E, Cohen R. Variables influencing bacteriological outcome in patients with streptococcal tonsillopharyngitis treated with penicillin V. *Eur J Pediatr* 2002;161:365-7.
21. Gooh WM, McLinn SE, Aronovitch GH, Pichichero ME, Kumar A, Kaplan EL, et al. Efficacy of cefuroxime axetil suspension compared with that of penicillin V suspension in children with group A streptococcal pharyngitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:159-63.
22. Aujard Y, Boucot I, Brahim N, Chiche D, Bingen E. Comparative efficacy and safety of four-day cefuroxime axetil and ten-day penicillin treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:295-300.
23. Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, Bell GL, Siddiqui PN, Lerer TJ, et al. Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics* 1999;104:911-7.
24. Tanz RR, Shulman ST, Sroka PA, Marubio S, Brook I, Yogeve R. Lack of influence of betalactamase-producing flora on recovery of group A streptococci after treatment of acute pharyngitis. *J Pediatr* 1990;117:859-63.
25. 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.
26. Feder HM Jr, Gerber HA, Randolph MF, Stelmach PS, Kaplan EL. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics* 1999;103:47-51.
27. Adam D, Scholtz H, Helmerking M. Short-course antibiotic treatment of 4782 culture-proven cases of group A streptococcal tonsillopharyngitis and incidence of posts-treptococcal sequelae. *J Infect Dis* 2000;182:509-16.
28. Schaad UB, Kellerhals P, Altwegg M, Swiss Pharyngitis Study Group. Azithromycin vs. penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:304-8.
29. Cohen R, Reinert P, De la Rocque F, Levy C, Boucherat M, Robert M, et al. Comparison of two dosages of azithromycin for three days vs. penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002:297-303.
30. Musumeci R, Bue CL, Milazzo I, Nicoletti G, Serra A, Speciale A, et al. Internalization-associated proteins among *Streptococcus pyogenes* isolated from asymptomatic carriers and children with pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2003;37:173-9.
31. Pichichero ME, Casey JR. Defining and dealing with carriers of group A streptococci. *Contemp Pediatr* 2003;1:46.
32. Conley J, Olson ME, Cook LS, Ceri H, Phan V, Davies HD. Biofilm formation by group A streptococci: is there a relationship with treatment failure? *J Clin Microbiol* 2003;41:4043-8.
33. Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK, Wright L. Effect of antimicrobial therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985;106:870-5.
34. Macris MH, Hartman N, Murray M, Klein RF, Roberts RB, Kaplan LE, et al. Studies of the continuing susceptibility of group A streptococcal strains to penicillin during eight decades. *Pediatr Infect Dis Child J* 1998;17:377-81.
35. Cantón R, Loza E, Morosini MI, Baquero F. Antimicrobial resistance amongst isolates of *Streptococcus Pyogenes* and *Staphylococcus aureus* in the PROTEKT antimicrobial surveillance programme during 1999-2000. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl 1):9-24.
36. ●● Lan AJ, Colford JM. The impact of dosing frequency on the efficacy of 10-day penicillin or amoxicillin therapy for streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000;105:19e.
37. Kaufhold A. Randomized evaluation of benzathine penicillin V twice daily vs. potassium penicillin three times daily in the treatment of group A streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:92-8.
38. O'Doherty B. Azithromycin vs. 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.