

C. Llor¹
N. Sierra¹
S. Hernández¹
C. Bayona²
M. Hernández³
A. Moragas¹
O. Calviño¹

El cumplimiento del tratamiento antibiótico en la faringitis aguda es muy bajo, principalmente con antibióticos que se toman tres veces al día

¹ Centro de Salud Jaume I
Tarragona

² Centro de Salud Valls Urbà
Valls (Tarragona)

³ Medicina de Familia
Hospital Joan XXIII
Tarragona

Objetivo. Evaluar el cumplimiento terapéutico observado en pacientes con faringitis supuestamente estreptocócica y tratados con pautas antibióticas que se dan dos veces (*bis in die*, b.i.d.) y tres veces al día (*ter in die*, t.i.d.).

Métodos. Estudio prospectivo realizado en consultas de atención primaria en el que se incluyeron pacientes no alérgicos a los betalactámicos, con faringitis y tres o más criterios de Centor, tratados con distintos antibióticos b.i.d. y t.i.d., a criterio del facultativo. El cumplimiento se valoró con monitorización electrónica.

Resultados. Se analizaron 113 pacientes (64 recibieron antibióticos t.i.d. y 49 b.i.d.). La media de aperturas del envase osciló entre el 70,3 y el 83,3% del total de comprimidos. Todos los parámetros analizados indicaron un peor cumplimiento entre los pacientes asignados a antibióticos t.i.d. Tomaron al menos el 80% de las dosis 11 pacientes asignados al grupo de antibióticos t.i.d. (17,2%), significativamente más bajo que el observado con los antibióticos b.i.d. (59,2%; $p < 0,001$). El porcentaje de pacientes que abrieron el envase el número satisfactorio de veces a lo largo del curso del tratamiento siempre fue más bajo con los antibióticos t.i.d. que con los b.i.d., con diferencias estadísticamente significativas a partir del tercer día ($p < 0,05$), siendo la dosis que más olvidaron los pacientes asignados a los regímenes t.i.d. la correspondiente a la de la tarde.

Conclusión. El cumplimiento observado fue muy bajo, principalmente cuando se administran antibióticos t.i.d. Esto puede favorecer el almacenamiento de antibióticos y la ulterior automedicación; de ahí, que sea necesario buscar estrategias encaminadas a mejorar el cumplimiento del tratamiento antibiótico en pacientes ambulatorios.

Palabras clave:
Cumplimiento. Faringitis. Infección estreptocócica. Amoxicilina. Penicilina. Antibiótico.

Rev Esp Quimioter 2009;22(1):20-24

Correspondencia:
Carles Llor
Foixarda, 95
43008 Tarragona
Correo electrónico: carles.llor@urv.cat

Compliance rate of antibiotic therapy in patients with acute pharyngitis is very low, mainly when thrice-daily antibiotics are given

Objective. To assess drug-compliance observed among patients with suspected streptococcal pharyngitis treated with twice-daily antibiotic regimens (b.i.d.) and others with thrice-daily regimens (t.i.d.).

Methods. A prospective study in the primary care setting was designed in which patients with pharyngitis and three or more Centor criteria, non-allergic to β -lactam agents, treated with several b.i.d and t.i.d antibiotic regimens based on doctor's choice, were recruited. Patient compliance was assessed with electronic monitoring.

Results. A total of 113 patients were enrolled (64 in the t.i.d. group and 49 in the b.i.d. group). Mean openings ranged from 70.3 to 83.3% of the total amount of pills. All the parameters analysed indicated significantly worse compliance with the t.i.d. regimens. Eleven patients allocated to the t.i.d. group took at least 80% of the pills (17.2%), this being significantly lower than those who received b.i.d. antibiotics (59.2%; $p < 0.001$). The percentage of patients who opened the Medication Event Monitoring System (MEMS) container the satisfactory number of times a day was systematically lower among t.i.d. regimens, this being statistically significant from day three ($p < 0.05$). Patients assigned to t.i.d. regimens more frequently forgot the afternoon dose.

Conclusion. Compliance rate was very low, mainly when patients are given t.i.d antibiotic regimens. This may lead to storage of antibiotics and subsequent self-medication. New strategies addressed to improve drug-compliance with antibiotics among outpatients are therefore necessary.

Key words:
Compliance. Pharyngitis. Streptococcal infection. Amoxicillin. Penicillin. Antibiotic.

INTRODUCCIÓN

Para que un tratamiento obtenga un beneficio en el paciente es importante que éste se lo tome; sin embargo, aun cuando la enfermedad es sintomática y los pacientes son conscientes de sus consecuencias, algunos pacientes no toman la medicación tal como los médicos les recomiendan. El cumplimiento terapéutico se ha estudiado mucho en patologías crónicas pero no tanto en procesos agudos como en el caso de las patologías infecciosas¹. En un metaanálisis se observó que el 37,8% de los pacientes se olvidan de tomar alguna dosis de antibiótico². Además, desde una perspectiva comunitaria, el incumplimiento terapéutico da lugar al almacenamiento de antibióticos en los hogares y éste a la automedicación generándose un círculo vicioso, favoreciendo de esta forma la emergencia de resistencias bacterianas^{3,4}. Contrariamente a lo que se piensa, factores como el sexo, la edad, el nivel de conocimiento o de educación, el régimen de farmacia (activo o pensionista) no influye en el grado de cumplimiento. En cambio, sí que se ha demostrado que influye el número de tomas diarias y la duración del tratamiento. Hay muchas formas de medir el grado de cumplimiento: unas son directas, monitorizando las concentraciones de fármaco y otras indirectas, mucho más utilizadas, pero que infraestiman en general el cumplimiento real. De éstas, las más exactas son el recuento de comprimidos efectuado por sorpresa en el domicilio del paciente y la monitorización electrónica. En este estudio evaluamos el cumplimiento terapéutico en pacientes con faringitis supuestamente estreptocócica y tratados con pautas antibióticas que se dan dos veces (b.i.d) y tres veces al día (t.i.d).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional y prospectivo realizado en consultas de medicina general, en dos centros de salud, desde 2003 a 2006. Se incluyeron pacientes de 18 años o más, con diagnóstico de faringitis aguda de supuesta etiología estreptocócica, aquellos con tres o cuatro criterios de Centor⁵ (exudado amigdalal, ausencia de tos, adenopatías laterocervicales dolorosas y/o historia de fiebre). Se excluyeron los pacientes tratados anteriormente con antibióticos, cualquier otra condición que requiriese la ayuda de otras personas para la administración de fármacos e hipersensibilidad a los betalactámicos. Los pacientes fueron tratados con los distintos antibióticos incluidos previamente en los envases MEMS⁶ (*Medication Event Monitoring System*, Aardex Ltd, Zug, Suiza), que consiste en un contenedor de pastillas estándar y un *tape* que contiene un microprocesador que registra la hora cada vez que el paciente abre el envase. Era el facultativo el que decidía el tratamiento antibiótico a administrar. A los pacientes se les pidió consentimiento informado para participar en un estudio sobre uso racional de antibióticos pero no se les informó sobre los objetivos reales del estudio hasta la segunda visita y se les pidió que devolvieran el envase MEMS una

vez finalizaran el tratamiento. Los datos contenidos en los microprocesadores eran transferidos al ordenador y procesados con el programa PowerView v. 1.3.2 (Aardex Ltd). No se contabilizaron las múltiples aperturas del envase en un periodo menor de 15 min.

Se consideró el número de veces que se abrió el envase en total y por día de curso de tratamiento, las dosis olvidadas y el porcentaje de pacientes que abrieron al menos el 80% de las veces en base a los comprimidos contenidos en los envases. Se consideró también la tasa de fracasos cuando el paciente era visto de nuevo al final del tratamiento. Se utilizaron pruebas exactas de Fisher, pruebas no paramétricas de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, considerando diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se reclutaron 113 pacientes; de éstos, 64 pacientes (56,6%) recibieron antibióticos t.i.d.: amoxicilina 500 mg 24 comprimidos (25 casos) o amoxicilina y ácido clavulánico 500/125 mg 24 comprimidos (39 casos). El resto de pacientes recibió pautas antibióticas b.i.d.: fenoximetilpenicilina 2 cápsulas de 400 mg/12h 30 cápsulas (34 casos); cefuroxima axetilo 250 mg 20 comprimidos (1 caso); cefditorén 200 mg 20 comprimidos (5 casos); o bien, amoxicilina y ácido clavulánico 1.000/125 mg 2 comprimidos/12h (9 casos). La edad media del total de pacientes fue de $28 \pm 13,1$ años; 61 eran mujeres (54%), 13 pensionistas (11,5%) y 39 fumadores (34,5%). No hubo diferencias en estos parámetros entre los pacientes asignados a los antibióticos b.i.d. y t.i.d.

No se documentó ningún fracaso al final del tratamiento. Sólo dos pacientes abrieron el envase más de una vez en intervalos menores de 15 min. El número medio de aperturas del envase del MEMS osciló entre el observado con las cefalosporinas analizadas (cefditorén y cefuroxima axetilo), con una media de $16,6 \pm 2,9$ aperturas, lo que significaba un porcentaje de tomas del 83,3% del total de comprimidos y el 70,3% observado con amoxicilina y la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico ($p < 0,001$) (tabla 1). Tomaron al menos el 80% de las dosis 11 pacientes asignados al grupo de antibióticos t.i.d. (17,2%), significativamente más bajo que el observado con los antibióticos b.i.d. (59,2%; $p < 0,001$). En la tabla 1 se describen los distintos porcentajes según el tipo de pauta antibiótica. El porcentaje de pacientes que abrieron el envase el número satisfactorio de veces a lo largo del curso del tratamiento siempre fue más bajo con los antibióticos t.i.d. que con los b.i.d., siendo menor del 50% a partir del día 4 con los antibióticos t.i.d. y a partir del día 7 con los b.i.d. (fig. 1). A partir del tercer día las diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). La dosis que más olvidaron los pacientes asignados a las pautas convencionales de amoxicilina y de amoxicilina y ácido clavulánico fue la correspondiente a la de la tarde a partir del segundo día (fig. 2).

Antibiótico	n	Número de aperturas			>80 % dosis
		Media	DE	Rango	
Amoxicilina 500 mg 24 comprimidos (1 comprimido/8 h)	25	16,88 (70,3 %)	3,3	6-24	0 (0 %)
Amoxicilina + ácido clavulánico 500/125 mg 24 comprimidos (1 comprimido/8 h)	39	16,95 (70,3 %)	4,1	8-24	11 (28,2 %)
Amoxicilina + ácido clavulánico 1.000/ 125 mg (2 comprimidos/ 12 h)	9	10,06 (71,8 %)	4,6	3-15	5 (55,6 %)
Cefalosporina 20 comprimidos*	6	16,67 (83,3 %)	2,6	13-20	4 (66,7 %)
Fenoximetilpenicilina 400 mg 30 cápsulas (2 cápsulas/12 h)	34	11,60 (77,7 %)	3,0	4-16	20 (58,8 %)
Total	113	14,80 (73 %)	4,4	3-24	40 (35,4 %)

* Comprende cinco tratamientos con cefditoren 200 mg y un tratamiento con cefuroxima axetilo 250 mg (1 comprimido/12 h).
DE: Desviación estándar.

DISCUSIÓN

Este estudio pone de manifiesto el bajo grado de cumplimiento del tratamiento antibiótico administrado a los pacientes ambulatorios con faringitis, principalmente cuando se administran antibióticos con pautas t.i.d. Antes de discutir los resultados de este estudio es preciso considerar sus limitaciones. En primer lugar, no se trata de un ensayo clínico; nuestro objetivo no era comparar si el cumplimiento con antibióticos b.i.d. era mejor o no que con antibióticos t.i.d., sino conocer si los pacientes que atendemos en nuestras consultas se toman o no la medicación antibiótica que les suministramos. Tampoco se pretendía evaluar el grado de curación clínica o la rapidez de curación con las distintas pautas, aunque en ningún caso se documentó un fracaso terapéutico. Por otra parte, el diagnóstico fue clínico, por lo que no puede asegurarse que todas las infecciones incluidas fueran bacterianas. Sólo consideramos en este estudio los betalactámicos, ya que son los fármacos de elección. Si bien se ha considerado clásicamente la amoxicilina como el tratamiento de elección en la faringitis estreptocócica⁶, existe una tendencia en los últimos años en España a utilizar también la penicilina oral como fármaco de primera línea, por tres razones fundamentalmente⁷: porque presenta un espectro antibacteriano más reducido, porque induce en menor frecuencia el exantema cutáneo en pacientes con mononucleosis infecciosa y porque puede administrarse dos veces al día, pauta ampliamente utilizada en los países nórdicos y que ha demostrado ser igual de efectiva que cuando se administra la penicilina tres o cuatro veces al día^{8,9}. Los facultativos en este estudio eran libres de utilizar el antibiótico que considerasen más oportuno; sin embargo, en todos los casos se hacía hincapié en cómo debían tomar los pacientes la medicación y en ningún caso se comentó en la visita basal el objetivo real del estudio, para no influir en la toma de la medicación. Ahí es donde radica la fortaleza de este estudio ya que sólo de esta forma podemos aproximarnos al cumpli-

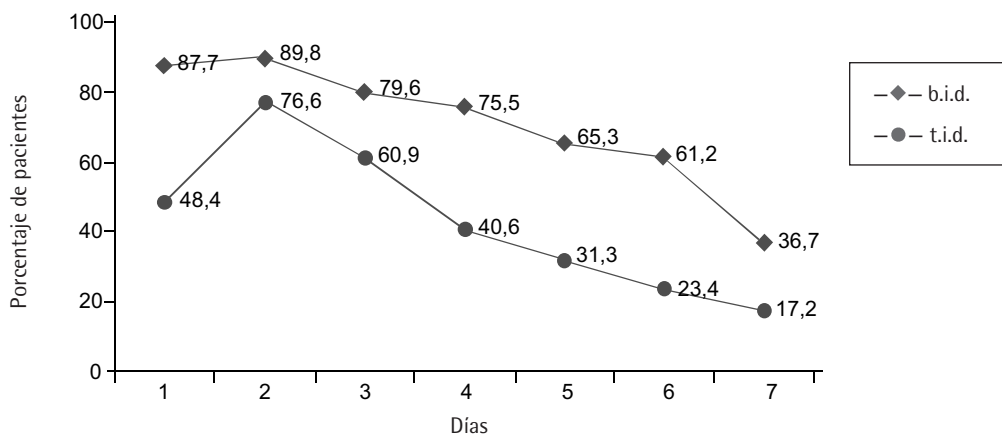


Figura 1 Cumplimiento durante el curso antibiótico: porcentaje de pacientes que abrieron el envase MEMS el número satisfactorio de veces (al menos dos veces en las pautas antibióticas de dos veces al día y al menos tres veces en las pautas de tres veces al día). No todos los pacientes empezaron a tomar el antibiótico en la mañana del primer día.

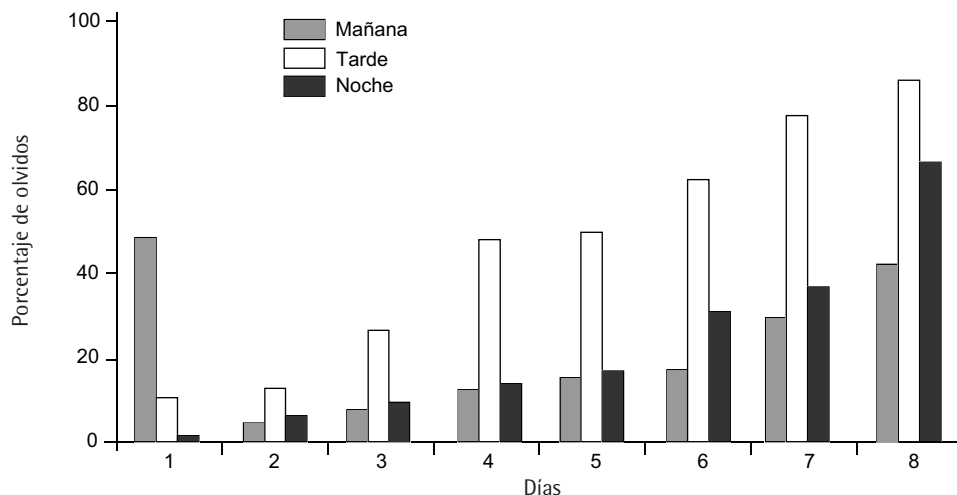


Figura 2 Cumplimiento durante el curso antibiótico con antibióticos que se toman tres veces al día: porcentaje de pacientes que olvidaron abrir el envase MEMS según el momento del día. No todos los pacientes empezaron a tomar el antibiótico en la mañana del primer día.

miento real del paciente. Sin embargo, no puede asegurarse que cada vez que se abre el envase del MEMS se procediera a la toma de la medicación ni tampoco podemos asegurar que cuando se administraba penicilina V o la nueva formulación de amoxicilina y ácido clavulánico, los pacientes tomaran dos comprimidos a la vez. Aún así, pensamos que la metodología utilizada es la que más se acerca a la toma real de medicación por parte de los pacientes.

Pocos estudios han analizado el cumplimiento de las pautas antibióticas y aún menos, con la utilización de monitores electrónicos. En la faringitis aguda no se ha publicado ningún estudio hasta la fecha. Urquhart, a partir de una revisión exhaustiva de estudios sobre cumplimiento, observó pocas diferencias entre el grado de cumplimiento con pautas de una vez o b.i.d., pero sí muchísima diferencia entre ésta y la pauta t.i.d.¹⁰. Kardas¹¹ observó recientemente cómo las pautas antibióticas que se administran una vez al día se asocian a un mejor cumplimiento que las pautas b.i.d. en las exacerbaciones de la bronquitis crónica. Sin embargo, él observó porcentajes más altos de cumplimiento con las pautas b.i.d. que en nuestro estudio, probablemente porque en su estudio se comentaba al paciente el objetivo real del mismo al tratarse de un ensayo clínico y en segundo lugar, porque se trataba de infecciones respiratorias bajas a diferencia de nuestro estudio y los pacientes consideran probablemente más graves las infecciones del tracto respiratorio inferior.

Es una realidad que los pacientes dejan de tomar la medicación cuando empiezan a encontrarse mejor; en la faringitis estreptocócica una mejoría clínica significativa se observa en los primeros 2-3 días de tratamiento, antes de alcanzar la erradicación estreptocócica¹². Este incumplimiento por abandono de tratamiento podría ser la principal causa de la existencia de antibióticos en los botiquines de los hogares,

un 37% en España según los resultados del último estudio del grupo URANO¹³. El problema no se acaba ahí ya que dos terceras partes de los pacientes consideran que este antibiótico sobrante puede ser utilizado en un futuro proceso infeccioso, favoreciendo de esta forma la automedicación¹⁴. Esta automedicación es en la mayoría de las ocasiones inadecuada porque, o bien, este tratamiento no está indicado, la etiología de la infección no es bacteriana, o bien porque la posología y la duración del tratamiento no son óptimas, conformando todo ello un auténtico círculo vicioso, responsable en gran parte de la emergencia y generación de resistencias^{3,13}.

A partir de estos resultados deberíamos incidir más en las estrategias encaminadas a mejorar el cumplimiento terapéutico. Se ha visto que estas estrategias son más fáciles de implementar en las patologías agudas que en las crónicas¹. Una es contemplar pautas antibióticas más fáciles como las b.i.d. en lugar de las clásicas t.i.d., en las que los pacientes acostumbran a olvidar la dosis de la tarde, muchas veces porque el paciente que trabaja va al trabajo sin el tratamiento o el niño se olvida de llevar el comprimido al colegio. En este sentido, cualquier intento de simplificar el número de dosis diarias debe ser bienvenido. En el año 1995, la Herarth American Association fue la primera en recomendar las dosis b.i.d. en sus guías de práctica clínica para el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica¹⁵. En cambio, en España no se recomiendan cuando en esta patología se ha comprobado que tanto la amoxicilina como la penicilina pueden ser administradas al menos cada 12 h, siendo igual de efectivas que las pautas de más dosis diarias. Tampoco hay que caer en la tentación de simplificar las pautas a una sola dosis diaria, porque quizá como comenta Urquhart, puede ser preferible una pauta antibiótica de dos veces al día a la de una sola vez ya que las consecuencias de un

olvido de dosis podría ser menos trascendente en el primer caso¹⁰. Además, deberían estudiarse pautas antibióticas con menos días de tratamiento en un intento de mejorar el cumplimiento terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD000011.
- Kardas P, Devine S, Golembesky A, Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:106-113.
- González J, Orero A, Parra C. Bases no farmacológicas. En: Picazo JJ, Gomis M (coord.). *Biblioteca Básica SEQ. Módulo 1: Bases del tratamiento antimicrobiano*. Barcelona: Doyma, 2000;47-92.
- Vrijens B, Urquhart J. Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:616-27.
- Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981;1:239-46.
- Sociedad Española de Quimioterapia, Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial, Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Sociedad Española de Medicina General, Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista, Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Documento de consenso sobre tratamiento antimicrobiano de la faringoamigdalitis. *Rev Esp Quimioter* 2003;16:74-88.
- Rodríguez D, Danés I. Nuevas pautas de antibioterapia en la faringoamigdalitis aguda. *Med Clín (Barc)* 2001;117:115-6.
- Lan AJ, 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.
- 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.
- Urquhart J. Ascertaining how much compliance is enough with outpatient antibiotic regimens. *Postgrad Med J* 1992;68(Suppl. 3):S69-S78.
- Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomised trial. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:531-6.
- Pichichero ME, Casey JR, Mayes T, Francis AB, Marsocci SM, Murphy AM, et al. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:917-23.
- González J, Orero A, Prieto J. Almacenamiento de antibióticos en los hogares españoles. *Rev Esp Quimioter* 2006;19:275-85.
- Branthwaite AR, Pechère JC. Pan-European survey of patients. Attitudes to antibiotics and use. *J Int Med Res* 1996;24:229-38.
- Dajani A, Taubert K, Ferrieri P. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. *Pediatrics* 1995;96:758-64.