

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Fenoximetil-penicilina en un régimen corto de 5 días frente al actual régimen largo 10 días para pacientes de 6 a 70 años con faringo-amigdalitis por *Streptococcus pyogenes*.

Skoog Stahlgren G, Tyrstrup M, Edlund C, et al. Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. *BMJ*. 2019 Oct 4;367:I5337.

Abreviaturas: DE: desviación estándar; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; IQR: rango intercuartílico alrededor de la mediana; MNI: margen de no inferioridad; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente más con la intervención que con el control; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más con la intervención que con el control; Pen V: penicilina V o fenoximetil-penicilina; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

NOTA: Para las medidas del efecto en las variables dicotómicas, calculamos los beneficios y los daños por incidencias acumuladas hasta RAR y NNT con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Igualmente, con ese nivel de confianza calculamos las medidas de la validez de las pruebas diagnósticas. Las calculadoras están disponibles en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls y http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculo_s_e_vpp_vpn_factor_de_bayes_curva_r_oc_concatenadas.xls

I. INTRODUCCIÓN.

El dolor de garganta es una razón común para recetar antibióticos y representa aproximadamente el 11% de todas las recetas de antibióticos en la atención primaria de salud en Suecia, que es un país de baja prescripción. Entre aproximadamente 29 consultas por cada 1000 habitantes para el dolor de garganta en 2013, aproximadamente dos tercios fueron etiquetadas como amigdalitis, de los cuales el 80% recibió una receta de antibióticos. El estreptococo del grupo A (*Streptococcus pyogenes*) es el patógeno más común en la amigdalitis aguda y está presente en aproximadamente el 33% de los pacientes con dolor de garganta agudo, pero otras bacterias y virus también son patógenos potenciales. La recomendación de la Guía del Grupo de Dolor de Garganta de la Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) es que se ofrezca tratamiento antibiótico a pacientes con tres o cuatro criterios de Centor¹ (fiebre, ganglios linfáticos cervicales sensibles, recubrimientos de las amígdalas y falta de tos) y una prueba de detección de antígeno rápida y positiva para estreptococos del grupo A.

La razón histórica para el tratamiento antimicrobiano es principalmente para evitar complicaciones graves como la fiebre reumática aguda y la glomerulonefritis. Estas condiciones hoy son extremadamente raras en países de altos ingresos económicos. En la actualidad, la razón principal para el tratamiento en países de altos ingresos es acelerar la resolución clínica de los síntomas, pero el tratamiento también previene complicaciones raras como peritonsilitis, impétigo, celulitis, otitis media y sinusitis.

Una revisión Cochrane publicada en 2016 concluyó que la fenoximetil-penicilina es el tratamiento de primera línea preferido para la faringo-amigdalitis causada por estreptococos del grupo A en adultos y niños, tras comparar penicilina con antibióticos de espectro más amplio². Un metaanálisis de 2008 indicó que el éxito clínico y la erradicación bacteriológica son menos probables en pacientes con faringo-amigdalitis por estreptococos del grupo A en un ciclo corto de tratamiento (cinco a siete días) en comparación con aquellos en un ciclo prolongado de tratamiento (10 días). Las dosis diarias totales en estos estudios oscilaron entre 750 y 1600 mg,

¹ 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.

² van Driel ML, De Sutter AI, Habraken H, Thorning S, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 11;9:CD004406.

en pautas de dos veces al día o tres veces al día³. Sin embargo, los criterios de inclusión no siempre siguieron las pautas actuales de la GPC de la ESCMID, y los regímenes de dosificación fueron subóptimos, de acuerdo con el conocimiento actual de farmacocinética y farmacodinamia.

La eficacia de los antibióticos beta-lactámicos depende del tiempo por encima de la concentración inhibitoria mínima de la concentración de fármaco libre en suero. Los determinantes más importantes para el tiempo por encima de la concentración inhibitoria mínima son la dosis y la frecuencia, y el régimen de dosificación de 800 mg cuatro veces al día proporciona un mejor logro del objetivo en comparación con 1000 mg tres veces al día. El riesgo con un régimen más corto podría ser una menor tasa de resolución clínica y erradicación microbiológica. Sin embargo, reducir la duración del tratamiento podría causar menos efectos secundarios, mejorar la adherencia del paciente, causar menos impacto en la microbiota humana, reducir el uso total de antibióticos y reducir los costos de los medicamentos para los pacientes y la comunidad.

Como la eficacia del tratamiento de 10 días en comparación con el placebo está previamente bien documentada y en línea con las directrices internacionales, el equipo investigador diseñó y llevó a cabo el presente ensayo clínico.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Evaluar si 800 mg de fenoximetil-penicilina administrada cuatro veces al día, durante cinco días, no es inferior en eficacia clínica a la dosis actual recomendada de 1000 mg tres veces al día, durante 10 días, en pacientes con faringo-amigdalitis causada por *Streptococcus pyogenes*.

B) TIPO DE ESTUDIO: Ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico, de no inferioridad, con un nivel de significación alfa del 5% y potencia estadística del 95%, esperando una tasa de recuperación en ambos grupos del 90%, y estableciendo un Margen de No Inferioridad (MNI) del 10%. Este MNI fue acordado por el comité directivo del ensayo según las Guías de la Agencia Europea de Medicamentos y juzgando que una diferencia en la tasa de curación clínica de hasta un 10% no es clínicamente relevante para las infecciones no graves. Con estos requisitos, añadiendo que pudieran perder un 25% de los pacientes para el análisis, se necesitan 413 pacientes por grupo.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES			
% RA control	90,00%	qA	0,100
% RA intervención	0,81	qB	0,190
pM (=proporción Media)	0,855	qM	0,145
Para un error alfa	5%	=> z $\alpha/2$ =	1,960
Para un error beta	11%	=> z β =	1,227
Numerador	2,52		
Denominador	0,01		
n (cada grupo) =	311		
2n (total) =	622		

280	Nº curas esperadas en el grupo control
252	Nº curas esperadas en el grupo intervención
532	Suma de las curas

Si espero pérdidas del 25,0% => Total = 415 por grupo

Los investigadores practican el test exacto de Fisher para las variables categóricas y la diferencia de medianas para las continuas mediante el test U de Mann-Whitney. La medida del

³ Falagas ME, Vouloumanou EK, Matthaiou DK, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Effectiveness and safety of short-course vs long-course antibiotic therapy for group a beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis of randomized trials. Mayo Clin Proc. 2008 Aug;83(8):880-9.

efecto en las variables primaria y secundarias la miden por reducción absoluta del riesgo. Y para el tiempo hasta alivio de síntomas utilizaron el análisis de Kapan-Meier y el test de log-rank para estimar la p de la diferencia entre ambos tratamientos.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Pacientes ≥ 6 años, con tres o cuatro criterios Centor [fiebre $> 38,5^{\circ}\text{C}$, ganglios linfáticos sensibles, amígdalas con placas (y para niños, con amígdalas inflamadas) y ausencia de tos], y una prueba positiva de detección rápida de antígeno para el estreptococo del grupo A.

2º Criterios de exclusión: Signos de enfermedad grave; hipersensibilidad a las penicilinas; estar recibiendo inmunomodulador correspondiente a al menos 15 mg de prednisolona; haber recibido antibióticos para faringo-amigdalitis en el último mes (recaída); o recibir algún tratamiento con antibióticos dentro de las 72 horas posteriores a la inclusión.

D) VARIABLES A MEDIR, SUS DEFINICIONES Y VALIDEZ DE LOS INSTRUMENTOS PARA MEDIRLAS.

1º Variable primaria: Curación clínica (en 5-7 días después de la interrupción del tratamiento), definida como el juicio clínico por parte del médico y ausencia de síntomas y de criterios Centor (placas, fiebre y glándulas linfocitarias granulares grandes inflamadas). A esta evaluación del médico se le denominó operativamente "test de cura".

2º Variables secundarias: 1) Cura bacteriológica (en 5-7 días después de la interrupción del tratamiento), definida como ausencia de estreptococo del grupo A en cultivo. 2) Frecuencia de recaídas (dentro de 1 mes después de la interrupción del tratamiento). 3) Frecuencia de complicaciones (dentro de los 3 meses posteriores a la interrupción del tratamiento).

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, mediante un programa informático centralizado, se asignaron los pacientes en bloques de 1:1 y estratificados por centro de atención primaria.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí, recibiendo la asignación en sobres cerrados.

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) Grupo intervención: Fenoximetil-penicilina 16 g /4 tomas/ 5 días, 212 pacientes.

b) Grupo control: Fenoximetil-penicilina 30 g/ 3 tomas/ 10 días, 210 pacientes.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí; resumidamente fueron así: Mediana de edad 30 años [rango 6-70]; Por tramos de edad: < 12 años: 17%; 14-17 años: 8%; > 18 años: 75%. Mujeres: 64%. **Criterios de Centor:** 1-2: 0,5%, 3: 49%, 4: 50,5%. Fiebre 75%. Nódulos linfáticos sensibles: 92%. Placas en las amígdalas: 87%. Ausencia de tos: 95%. Mediana de días con dolor de garganta: 3 [rango 3-14] vs 3 [3-30] respectivamente en los grupos de 5 y 10 días. Grado de dolor de garganta autoinformado por el paciente: Leve: 4%; Moderado: 38%; Intenso: 58%. Condición general del paciente: Levemente afectado: 32%; Moderadamente afectado: 68%.

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: No y no. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** No, y tampoco para el personal de laboratorio.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Según el grupo de tratamiento, tabletas de fenoximetil-penicilina oral, bien de 800 mg cuatro veces al día durante cinco días, bien de 1000 mg tres veces al día durante 10 días. Las dosis para niños de hasta 40 kg se ajustaron según el peso (10-20 kg: 250 mg por dosis, 20-40 kg: 500 mg por dosis, independientemente del brazo de tratamiento).

Además, los pacientes (o sus tutores) informaron los eventos adversos y los efectos secundarios en el diario del paciente. Las enfermeras del estudio realizaron llamadas telefónicas de seguimiento a los pacientes (o sus tutores) un mes y tres meses después de completar el tratamiento con antibióticos. Los síntomas de la garganta, las posibles recaídas o la nueva amigdalitis, y las complicaciones fueron monitorizadas, además de los eventos adversos. Cuando los pacientes tuvieron complicaciones, se recolectaron retrospectivamente los detalles desde sus registros médicos.

Además, se utilizaron diarios de pacientes para evaluar el tiempo hasta el alivio de los síntomas de fiebre y garganta clasificados en una escala Likert (sin síntomas, síntomas leves, moderados y graves). Se evaluó la adherencia de los pacientes a los fármacos del estudio en términos de cantidad de dosis y la ingesta de analgésicos según los diarios del paciente como resultados exploratorios.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: Para el test de cura, 5-7 días tras terminación de cada tratamiento, más vigilancia telefónica 1 y 3 meses adicionales para recaída y complicaciones.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:

Abandonos por efectos adversos: No se informa de ninguno.

Pérdidas de seguimiento: No se informa de ninguna.

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Se analizaron según la población por protocolo para los análisis de no inferioridad, y según el criterio intención de tratar para los de superioridad. Se consideró por protocolo no haberse desviado del protocolo del estudio, haber tomado el 80% o más de los medicamentos de estudio, haber tenido un test de cura, y no haber recibido otros antibióticos antes del test de cura (excepto quienes habían tenido fracasos de tratamiento y recaídas tempranas).

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias.

Aunque todos los resultados se ilustran en la **tabla 1**, resumimos éstos.

Curación clínica: Fenoximetil-penicilina en un régimen corto fue NO inferior que un régimen largo en faringo-amigdalitis causada por *Streptococcus pyogenes*, RAR 3,73% (-1,94% a 9,35%) por protocolo y RAR 4,19% (-1,27% a 9,54%) por intención de tratar. La $p = 0,015$ para el cumplimiento de No Inferioridad se representa en el **Gráfico 1**.

A practicar los análisis por subgrupos en la población por protocolo tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas, a saber: a) Subgrupos de varones y de mujeres; b) subgrupos de edad > 18 y de ≥ 18 años; y c) Subgrupos de 3 y 4 criterios de Centor.

Erradicación bacteriana: Fue significativamente menor el 80,4% del régimen corto frente al 90,6% del régimen largo, RAR 10,25% (3,2% a 17,37%).

Tiempo para la resolución de síntomas: En 14 días desde el inicio del tratamiento fue significativamente menor los 4 días de tiempo medio con síntomas del régimen corto frente a los 4,7 días del régimen largo, como puede verse en la **tabla 2**. Este hallazgo también está respaldado por el hecho de que la duración del uso de analgésicos fue más corta en el grupo de cinco días.

Número de recaídas dentro de un mes: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Otras complicaciones: Hubo menos casos nuevos de faringo-amigdalitis y menos complicaciones informadas en el régimen de cinco días.

2º Efectos adversos: No se informaron eventos adversos graves durante el estudio. La mayoría de los eventos adversos registrados en los formularios de informes de casos evaluados por médicos se consideraron de intensidad leve o moderada: 73% (97/132) y 23% (31/132), respectivamente, en el grupo de cinco días y 61 % (104/170) y 33% (56/170), respectivamente, en el grupo de diez días.

En detalle los mostramos en la **tabla 3**.

3º ¿Se hizo algún análisis de sensibilidad?: Interpretan los análisis de sensibilidad como el mantenimiento del resultado de curación clínica al practicar los análisis de subgrupos reflejados en la tabla de resultados.

IV. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DE LAS/OS EVALUADORAS/ES).

Una limitación de este estudio es que no estaba cegado para los evaluadores que asignan los eventos. Los investigadores de este estudio esgrimen que los riesgos potenciales de sesgos los reducen mediante discusiones repetidas para acordar reglas comunes sobre cómo evaluar el estado clínico de los pacientes.

En cuanto a su utilidad en la práctica clínica española, el test rápido de detección del antígeno de superficie de *S. pyogenes* no es común. La prescripción de fenoximetil-penicilina, como mejor decisión compartida en cuanto a beneficios, riesgos, inconvenientes y costes, está condicionada al conocimiento de la probabilidad de estar en presencia de este germen como agente causal. Un estudio transversal en un Centro de Salud de Madrid, sobre una muestra de 140 mayores de 14 años con “dolor de garganta” como principal síntoma, mostró que, frente al cultivo como gold estándar, el cumplimiento de 3 ó 4 criterios de Centor ofrecía un Valor Predictivo Positivo del 32% (es decir que tienen el microorganismo 32 de cada 100 de las sospechas)⁴, lo que exige aplicar una segunda prueba diagnóstica a los positivos de la anterior para mejorar la probabilidad post-prueba⁵, si se pretende reducir una “inadecuada” prescripción antibiótica. Los valores fueron éstos:

Detección del *Streptococcus pyogenes* mediante la Impresión diagnóstica (3 ó 4 criterios de Centor)

Si prevalencia previa	VPP	VPN	Sensibilidad	Especificidad	Factor Bayes +
24,3%	32,5% (23,2% a 43,4%)	86,7% (75,8% a 93,1%)	76,5% (60% a 87,6%)	49,1% (39,7% a 58,4%)	1,50

Cinco años más tarde, en 2012 Reguera de Lorenzo y col llevaron un parecido estudio transversal en cinco consultas de atención primaria de Asturias, añadiendo como segunda prueba un test rápido de detección de un antígeno de superficie de *S. pyogenes* (precio de mercado de 0,90 a 4,5 euros, según el fabricante). Sobre una muestra de 192 niñas/os de 2-14 años con amigdalitis y/o faringitis aguda, hallaron que, frente al cultivo más serología como gold estándar, el cumplimiento de 3 ó 4 criterios de Centor rindió un VPP del 52% y VPN del 75%, mientras que el test rápido de antígeno del germen rindió un VPP del 86,5% y VPN del 91,5%. Dado que ambas pruebas comparten la misma prevalencia previa del 38,5%, cabe la

⁴ Marín Cañada J, et al ¿Es posible el diagnóstico clínico de la faringo-amigdalitis estreptocócica? Aten Primaria. 2007;39(7):361-5

⁵ Una explicación de las pruebas diagnósticas concatenadas puede verse, desde de el corte temporal 1:26:00 a 1:47:00, en la presentación <https://youtu.be/DSDHWRg9D3E>

comparación entre ambos por sus respectivos Factores de Bayes positivos, que resultaron 1,73 para criterios de Centor y 10,21 para el test antigénico, concluyendo su mejora sustancial en la prescripción “adecuada” de antibióticos⁶. Los valores fueron éstos:

Detección del *Streptococcus pyogenes* mediante la Impresión diagnóstica (3 ó 4 criterios de Centor)

Si prevelencia previa	VPP	VPN	Sensibilidad	Especificidad	Factor Bayes +
38,5%	52,1% (42,2% a 61,8%)	75% (65,5% a 82,6%)	67,6% (56,3% a 77,1%)	61% (52% a 69,3%)	1,73

Detección de *Streptococcus pyogenes* mediante el Test Strep A antígeno de superficie rápido

Si prevelencia previa	VPP	VPN	Sensibilidad	Especificidad	Factor Bayes +
38,5%	86,5% (76,9% a 92,5%)	91,5% (85,1% a 95,3%)	86,5% (76,9% a 92,5%)	91,5% (85,1% a 95,3%)	10,21

V. CONFLICTOS DE INTERESES Y CALIDAD DEL ESTUDIO.

A) CONFLICTOS DE INTERESES: El estudio fue financiado por la Agencia de Salud Pública de Suecia. El Comité de Salud, Región Västra Götaland, financió los salarios del investigador regional y un estudiante de doctorado.

Los investigadores declaran no tener ninguna relación financiera alguna organización que pueda tener interés en el trabajo presentado en los últimos tres años, ni otras relaciones o actividades que parezcan haber influido en el trabajo presentado.

B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara y precisa?: Sí.
¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí.
¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: Sí.
¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: Sí.
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? No para ambos ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: No.
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: Sí.
¿Se contabilizaron los abandonos?: Sí. ¿Y las pérdidas?: Sí.
¿Se hicieron los cálculos por protocolo y/o por intención de tratar?: Sí, por protocolo para la no inferioridad y por intención de tratar para el resto.

Sistema GRADE: Validez de la evidencia MODERADA. Se justifica la rebaja por: **a)** no estar enmascarado para pacientes y médicos que hacen el seguimiento; **b)** ni para los evaluadores que asignan los eventos. No rebajamos más la validez por no haber cegado a los evaluadores que asignan los eventos porque justifican un sistema para reducir el riesgo de potenciales sesgos.

VI. CONCLUSIONES.

Para pacientes de 6 a 70 años, que acuden a atención primaria con faringo-amigdalitis por *Streptococcus pyogenes*, el tratamiento con fenoximetil-penicilina en un régimen de 800 mg cuatro veces al día durante 5 días (16 g/ 4 tomas/ 5 días) fue NO inferior en curación clínica al régimen de 1000 mg tres veces al día durante 10 días (30 g/ 5 tomas/ 10 días).

⁶ Regueras de Lorenzo G, et al. Utilidad de una técnica antigénica rápida en el diagnóstico de faringo-amigdalitis por *Streptococcus pyogenes*. An Pediatr (Barc). 2012 Sep;77(3):193-9.

El tiempo medio con síntomas fue menor en el régimen corto que en el largo.

El número de recaídas y complicaciones no fue diferente entre los dos grupos de intervención.

Tabla 1: Resultados en salud de un régimen del tratamiento con fenoximetil-penicilina en un régimen de 16 gramos en 4 tomas x 5 días frente a un régimen de 30 gramos en 3 tomas x 10 días para pacientes con faringoamigdalitis causada por estreptococo del grupo A.

Seguimiento tras terminar el tratamiento: 5-7 días para test de cura, y 30 y 90 días para la recaída.	Nº (%); grupo Fenoximetil-penicilina 16 g /4 tomas x 5 días, n= 212	Nº (%); grupo Fenoximetil-penicilina 30 g/3 tomas x 10 días, n= 210	Medidas del efecto			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Curación clínica (en el test de cura)

Población por protocolo	181/202 (89,6%)	182/195 (93,33%)	0,96 (0,9-1,02)	3,73% (-1,94% a 9,35%)	27 (11 a -51)	26,74%
Población por intención de tratar	190/212 (89,62%)	197/210 (93,81%)	0,96 (0,9-1,01)	4,19% (-1,27% a 9,54%)	24 (10 a -79)	34,57%

Análisis de subgrupos para "Curación clínica (en el test de cura) en población por protocolo"

Mujeres	117/130 (90%)	116/125 (92,8%)	0,97 (0,9-1,05)	2,8% (-4,39% a 9,98%)	36 (10 a -23)	12,39%
Varones	64/72 (88,89%)	66/70 (94,29%)	0,94 (0,85-1,04)	5,4% (-4,54% a 15,1%)	20 (7 a -22)	21,31%
Edad < 18 años	48/53 (90,57%)	46/48 (95,83%)	0,95 (0,85-1,05)	5,27% (-5,97% a 16,43%)	19 (6 a -17)	18,61%
Edad ≥ 18 años	133/149 (89,26%)	136/147 (92,52%)	0,96 (0,9-1,04)	3,26% (-3,56% a 10%)	31 (10 a -28)	16,25%
Puntuación 3 en Centor	94/100 (94%)	90/94 (95,74%)	0,98 (0,92-1,05)	1,74% (-5,23% a 8,71%)	57 (11 a -19)	8,05%
Puntuación 4 en Centor	87/102 (85,29%)	92/101 (91,09%)	0,94 (0,85-1,04)	5,79% (-3,35% a 14,88%)	17 (7 a -30)	24,88%

VARIABLES SECUNDARIAS en población por protocolo

Erradicación bacteriológica (en el test de cura)	156/194 (80,41%)	165/182 (90,66%)	0,89 (0,82-0,96)	10,25% (3,2% a 17,37%)	10 (6 a 31)	81,48%
Recaída dentro de 1 mes tras el test de cura	7/179 (3,91%)	8/180 (4,44%)	0,88 (0,33-2,38)	0,53% (-4,01% a 5,03%)	187 (20 a -25)	4,39%
Complicaciones en los 3 meses de seguimiento	0/198 (0%)	4/189 (2,12%)	-----	2,12% (-1,08% a 4,42%)	47 (23 a -92)	54,86%
Nueva amigdalitis en los 3 meses de seguimiento	6/197 (3,05%)	13/189 (6,88%)	0,44 (0,17-1,14)	3,83% (-0,99% a 8,28%)	26 (12 a -101)	42,01%

Abreviaturas: ECA: estudio controlado y aleatorizado; IC 95%: intervalo con un nivel de confianza del 95%; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; Pen V: penicilina V ó fenoximetil-penicilina (oral); RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

Gráfico 1: Representación del cumplimiento del Margen de No Inferioridad.

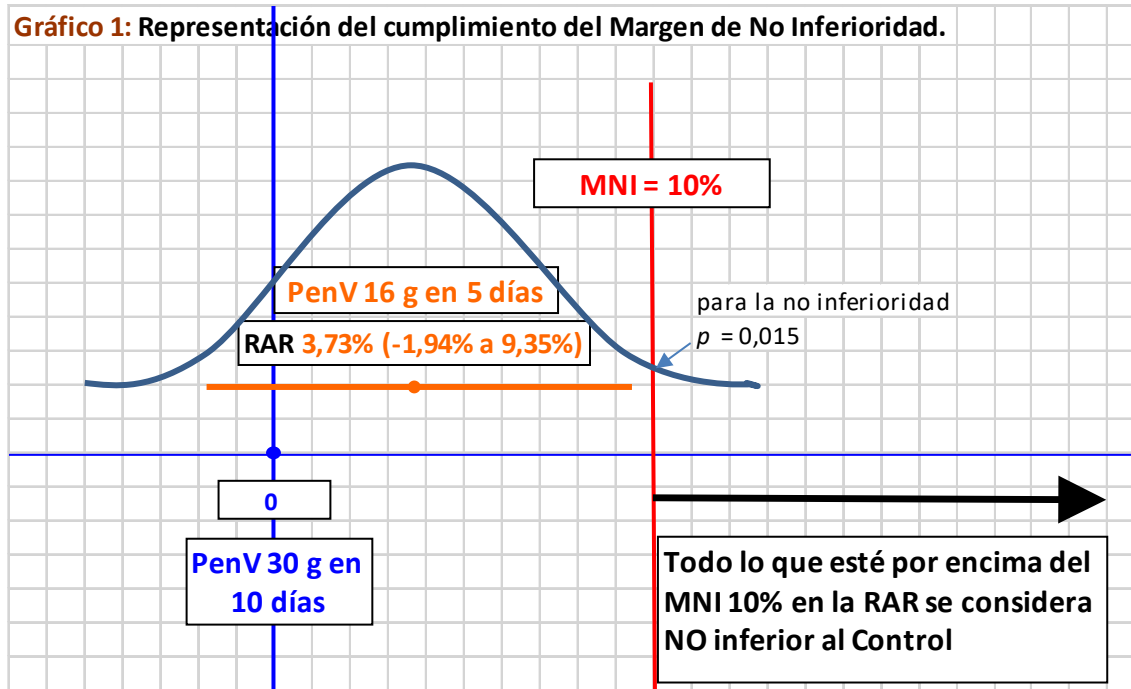


Tabla .2: Cálculo del "Tiempo medio con síntomas" por las áreas bajo las curvas

	PenV 16 g, en 5 días	PenV 30 g, en 10 días	DIFERENCIA
En un área de: 14 días	Media t CON síntomas días	Media t CON síntomas días	Reducción t CON síntomas días
Presencia de síntomas	3,99	4,73	-0,74

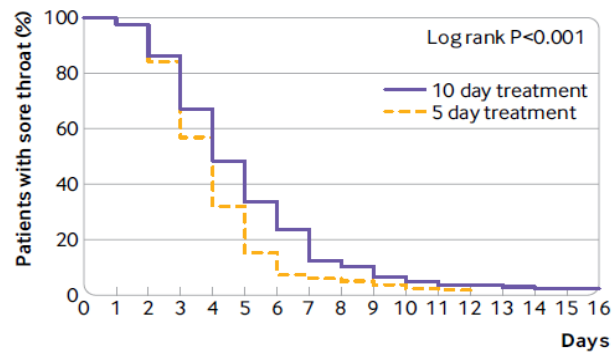


Fig 2 | Time to first day of relief of sore throat according to patient diaries for five day and 10 day groups (per protocol population, n=381)

	días	
Resto de t SIN síntomas	9,3	66,2%
t SIN síntomas PenV 16g/ 5d	0,7	5,3%
t con síntomas PenV 30g/ 10d	4,0	28,5%
	14,00	

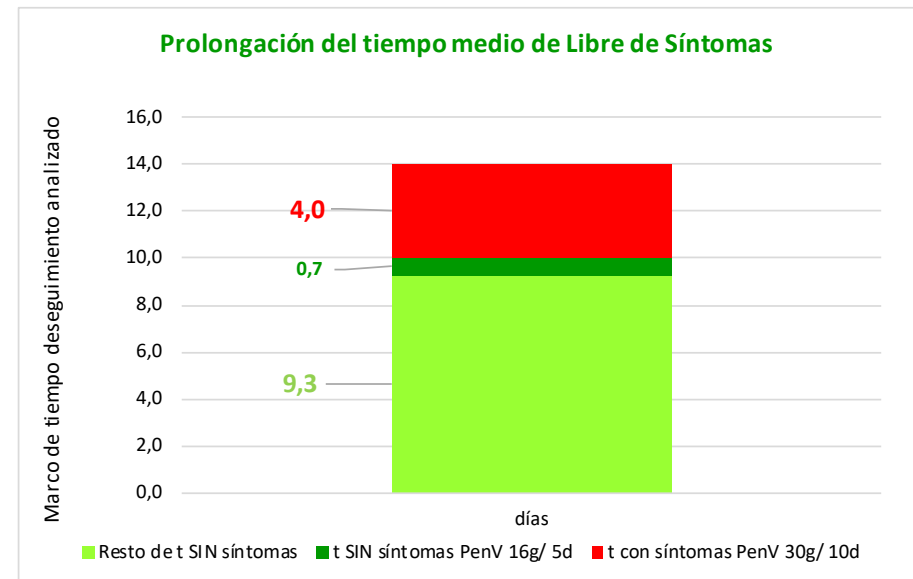


Tabla 3: Efectos adversos registrados por los médicos que hacen el seguimiento.				
Seguimiento tras terminar el tratamiento: 5-7 días para test de cura.	Nº (%); grupo Fenoximetil-penicilina 16 g /4 tomas x 5 días, n= 212		Nº (%); grupo Fenoximetil-penicilina 30 g/3 tomas x 10 días, n= 210	
	Nº (%)	Días de duración, Mediana (Rango intercuartículo)	Nº (%)	Días de duración, Mediana (Rango intercuartículo)
Diarrea	34 (16%)	2 (1-4)	44 (21%)	3 (2-6)
Náusea o vómito	33 (15,6%)	3 (1-4)	40 (16%)	3 (2-5)
Picazón o secreción vaginal	10 (4,7%)	(4 /2-7)	26 (12,4%)	6 (4-11)
Dolor abdominal	9 (4,2%)	2 (2-3)	6(2,9%)	2 (2,6-6)
Rash	5 (2,4%)	(3-3)	9 (4,3%)	(2-5)