

Adherencia del tratamiento antibiótico en los cuadros infecciosos en la atención primaria mediante monitorización electrónica

» Autores

Nuria Sierra Montalbán¹, Silvia Hernández Anadón¹, Carles Llor Vilà¹, Ana Moragas Moreno¹, Marta Hernández Anadón², Carolina Bayona Faro³

¹Médico de familia. Centro de Salud Jaume I, Tarragona

²Residente de segundo año de medicina de familia. Hospital Joan XXIII de Tarragona

³Médico de familia. Centre de Salut Valls Urbà, Valls

» Correctores

Ernest Vinyoles y Carles Alsina

» Correspondencia

Nuria Sierra Montalbán

Dirección electrónica: nuriparals@terra.es

Publicado: 1 de marzo del 2010

Butlletí 2010, 28:05

Éste es un artículo Open Access distribuido según licencia de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la adherencia del tratamiento antibiótico observada en pacientes con cuadros infecciosos no complicados y tratados con diversas pautas antibióticas.

DISEÑO: Estudio observacional y prospectivo desde 2003 hasta 2008.

ÁMBITO DE ESTUDIO: Dos centros de atención primaria de Cataluña.

SUJETOS: Pacientes de 18 años o más con sospecha de infección de etiología bacteriana de faringe, tracto respiratorio inferior, tracto urinario, cutánea o dental.

MEDIDAS PRINCIPALES: La adherencia terapéutica se midió con monitorización electrónico o MEMS, evaluando porcentaje de tomas y toma de al menos el 80% de los comprimidos contenidos en el envase.

RESULTADOS: Se reclutaron 530 pacientes. De éstos, siete no retornaron el envase y dos más no dieron el consentimiento informado para participar en el estudio. De los 521 pacientes válidos para el análisis de adherencia, 276 presentaron infección del tracto respiratorio inferior y 196 faringitis. El porcentaje de comprimidos tomados fue mayor para las primeras (media: $81,4 \pm 18,5\%$) mientras que el porcentaje más bajo se observó entre los pacientes con infecciones urinarias ($64 \pm 31,2\%$; $p < 0,01$).

El porcentaje fue más alto entre los que tomaron antibióticos de una toma diaria ($94,6 \pm 12,1\%$), seguido de los de dos ($83 \pm 19,9\%$), tres ($74,5 \pm 18,1\%$) y cuatro ($49,2 \pm 29,6\%$; $p < 0,001$). Igualmente, tomaron al menos el 80% de las dosis el 87%, 72,3%, 49,1% y 16,7% de los pacientes, respectivamente ($p < 0,001$). En el análisis multivariante, el incumplimiento se asoció con la presencia de efectos secundarios, número de tomas diarias y duración de tratamiento.

CONCLUSIONES: La adherencia al tratamiento antibiótico entre los pacientes con procesos infecciosos es baja en nuestro país, principalmente cuando se dan pautas antibióticas de tres y cuatro tomas diarias.

PALABRAS CLAVE: Antibiótico, Adherencia, Cumplimiento, Infección respiratoria, Faringitis

SUMMARY

AIM: To assess the drug-adherence to antibiotic therapy observed among patients with non-complicated infectious diseases and treated with different antibiotic regimens.

DESIGN: Observational and prospective study from 2003 to 2008.

SETTING OF THE STUDY: Two primary care centres in Catalonia.

SUBJECTS: Outpatients aged 18 or more with infections of suspected bacterial aetiology of pharynx, lower respiratory tract, urinary tract, skin or dental.

MAIN MEASUREMENTS: Patient adherence was assessed with electronic monitoring or MEMS. The percentage of doses taken and the intake of more than 80% of the doses were taken into account.

RESULTS: A total of 530 patients were enrolled. Seven patients did not return the container and two more refused to give informed consent. Out of the 521 patients considered valid for adherence analysis, 276 presented a lower respiratory tract infection and 196 pharyngitis. The mean of doses taken was higher for the former ($81.4 \pm 18.5\%$) while the lowest percentage was observed among patients with

urinary tract infections ($64\pm 31.2\%$; $p<0,01$). The percentage was higher among those patients assigned to once-daily regimens ($94.6\pm 12.1\%$), followed by twice-daily ($83\pm 19.9\%$), thrice-daily ($74,5\pm 18,1\%$) and q.i.d. ($49,2\pm 29,6\%$; $p<0.001$). Similarly, at least 80% of the doses were taken by 87%, 72.3%, 49.1%, and 16.7% of the patients, respectively ($p<0.001$). In the multivariable analysis, nonadherence was associated with the presence of side effects, number of daily taking and length of treatment.

CONCLUSIONS: The adherence rate to antibiotic therapy was low among patients with respiratory tract infections in our country, mainly when patients are given antibiotic regimens that have to be administered thrice or four times per day.

KEY WORDS: Antibiotic, Adherence, Compliance, Respiratory tract infection, Pharyngitis

INTRODUCCIÓN

La adherencia terapéutica se define como la medida en la que los comportamientos del paciente coinciden con la prescripción médica ¹. Es decir, si a un paciente se le prescribe un tratamiento cuatro tomas diarias para tratar un proceso infeccioso pero solo toma dos comprimidos diarios, su adherencia terapéutica es del 50%. En la práctica se considera actualmente que un paciente cumple con un tratamiento determinado si este toma más del 80% de las dosis de la medicación prescrita, siendo incumplidores los que toman por debajo del rango inferior ¹. La falta de adherencia es motivo de falta de efectividad y de dispendio económico fundamentalmente, no solo porque se prescribe una medicación que no se toma sino también porque se describen más ingresos hospitalarios, elevando de esta manera los costes ². Asimismo, 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 infecciosas ³. En un metanálisis se observó que el 37,8% de los pacientes se olvidan de tomar alguna dosis de antibiótico ⁴. Además, desde una perspectiva comunitaria, el incumplimiento terapéutico favorece la emergencia de resistencias bacterianas ⁵. De poco sirve disponer de fármacos excelentes, seguros y eficaces, si después el paciente no los toma correctamente. Las consecuencias del incumplimiento dependen obviamente de la enfermedad que estamos tratando, del tratamiento que se incumple, de su gravedad y de la comorbilidad. El médico, en muchas ocasiones, ignora este hecho y no puede valorar con claridad la utilidad del tratamiento.

Los métodos para cuantificar adherencia terapéutica suelen clasificarse en dos grandes grupos: directos e indirectos. Los métodos directos se basan en la determinación del fármaco, de sus metabolitos o de un trazado que se ha incorporado, en algún líquido biológico del paciente, habitualmente sangre y/o orina, asumiendo que esta determinación expresa que el enfermo ha tomado la medicación prescrita. Los pacientes pueden cumplir con la medicación justo antes de acudir al centro de salud y eso no implica que haya cumplido durante un periodo de tiempo. Estas

técnicas no se recomiendan en la práctica dada su alta sofisticación, coste y complejidad. Los métodos indirectos valoran el cumplimiento a partir de informaciones facilitadas por el paciente, a través de medir sucesos que probablemente o de forma indirecta, se relacionan con el cumplimiento. Son métodos sencillos, baratos, que reflejan en grado mayor o menor la conducta del paciente y son los más útiles en la práctica clínica; asimismo, tienen el inconveniente de no ser objetivos y sobreestiman el cumplimiento real, con lo cual identifican solo parte de los malos cumplidores. Hay muchos métodos indirectos; de estos, los más exactos son el recuento de comprimidos efectuado por sorpresa en el domicilio del paciente y la monitorización electrónica. En este estudio evaluamos la adherencia terapéutica en pacientes con varios tipos de infecciones y tratados con diversas pautas antibióticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional y prospectivo realizado en cinco consultas de medicina general, en dos centros de salud (Jaume I y Valls Urbano), desde 2003 hasta 2008. Se incluyeron consecutivamente pacientes de 18 años o más que acudían a la consulta con faringitis supuestamente estreptocócica e infecciones del tracto respiratorio inferior de probable etiología bacteriana. En el primer caso se incluyeron a pacientes con odinofagia y tres o cuatro criterios de Centor⁶ (exudado faringoamigdal, ausencia de tos, adenopatías laterocervicales dolorosas y/o historia de fiebre). En el caso de las infecciones del tracto respiratorio inferior se incluyeron pacientes con enfermedad aguda no complicada de menos de una semana de duración que se presentaba en la consulta con tos y al menos dos de los siguientes síntomas y signos de infección respiratoria baja⁷: aumento en el volumen de esputo, purulencia y/o aumento de la disnea. También se incluyeron infecciones del tracto urinario, infecciones cutáneas de probable etiología bacteriana e infecciones dentales supuestamente bacterianas y su inclusión se basaron en la clínica de los pacientes. A partir del año 2006 se incluyeron en algunas consultas tests rápidos de StrepA y proteína C reactiva, recomendándose a todos los médicos no prescribir antibióticos con resultados negativos de StrepA y con niveles de proteína C reactiva inferiores a 20 mg/L^{8,9}. No obstante, los médicos fueron libres en cada caso de utilizar o no estos métodos diagnósticos rápidos en la consulta, de utilizar antibióticos o no y, además, ellos decidieron qué antibiótico y qué pauta debían darle al paciente.

Se excluyeron aquellos pacientes que habían recibido previamente tratamiento antibiótico, aquellos que presentaban criterios de hospitalización o cualquier otra condición que requiriese la ayuda de otras personas para la administración de fármacos o que presentase hipersensibilidad a los β -lactámicos, macrólidos o quinolonas. Los pacientes fueron tratados con los diferentes antibióticos incluidos previamente a los envases MEMS 6 (Medication Event Monitoring System, Aardex Ltd, Zug, Suiza), que consiste en un contenedor de pastillas estándar y un tapón que contiene un microprocesador que registra la hora cada vez que el paciente abre el envase. 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 en la primera visita sino que se les pidió el consentimiento cuando devolvieron el envase MEMS una vez finalizaran el tratamiento. En todos los casos se pidió a los pacientes que tomaran todos los comprimidos del contenedor según la pauta estándar en cada caso, pidiendo la toma de un comprimido en todas las pautas a excepción de la fenoximetilpenicilina y

de la formulación de liberación retardada de amoxicilina y ácido clavulánico en que se pedía que se tomaran dos comprimidos a la vez cada doce horas. Los datos contenidos en los microprocesadores eran transferidos al ordenador y procesados con el programa PowerView v. 1.3.2 (Aardex Ltd). No se contabilizan las múltiples aperturas del envase en un periodo menor de 15 minutos.

Se consideraron el número de veces que se abrió el envase en total y por día de curso de tratamiento y el porcentaje de pacientes que abrieron al menos el 80% de las veces partiendo de los comprimidos contenidos en los envases. Se utilizaron pruebas de khi quadrat, t d'Student-Fisher, análisis de la varianza y se hizo un análisis de regresión logística considerando como variable dependiente el incumplimiento (menos del 80% de las dosis tomadas) y considerando el resto de variables como independientes. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se reclutaron durante los 6 años de estudio un total de 530 pacientes. De estos, 7 no devolvieron el envase y dos más no dieron el consentimiento informado para participar en el estudio. De estos, 521 pacientes válidos para análisis de adherencia, 501 se reclutaron en el Centro de Salut Jaume I. La media de edad fue de $47,3 \pm 21,4$ años, con 282 mujeres (54,1%) (**Tabla I**). Un total de 276 fueron diagnosticados de infección del tracto respiratorio inferior (52,9%) y 196 de faringitis (Tabla I). En 285 casos se dieron antibióticos que se dan tres veces al día (54,7%), seguido de antibióticos que se administran dos veces diarias (184 casos; 35,3%), una vez al día (46; 8,8%) y cuatro veces diarias (6 casos; 1,2%) (**Tabla I**). La pauta antibiótica más utilizada fue la amoxicilina y ácido clavulánico 500/125 mg 24 comp (167 casos; 32,1%) seguido de amoxicilina 500 mg 24 comp (118 casos; 22,6%) y fenoximetilpenicilina 400 mg 30 cápsulas (15,5%). En la tabla II se describen las distintas pautas antibióticas que se analizaron en este estudio.

Tal como se puede ver en la **figura I**, el porcentaje de comprimidos tomados fue más alto para las infecciones del tracto respiratorio inferior, del $81,4 \pm 18,5\%$ mientras que el porcentaje más bajo se observó en los pacientes con infecciones del tracto urinario, con el $64 \pm 31,2\%$ ($p < 0,01$). Tal como se puede observar en la **tabla II** el porcentaje de dosis tomadas fue más alto entre los que tomaron antibióticos de una sola toma diaria ($94,6 \pm 12,1\%$). A continuación, le siguieron los antibióticos que se dan dos veces al día ($83 \pm 19,9\%$) y los que se toman tres veces diarias ($74,5 \pm 18,1\%$), mientras que los antibióticos que menos se tomaron fueron aquellos que se administran cuatro veces diarias ($49,2 \pm 29,6\%$; $p < 0,001$). Se observó un grado de adherencia correcta; es decir, tomaron al menos el 80% de todas las dosis 40 personas asignadas a antibióticos de una sola toma diaria (87%), 133 de las asignadas a pautas antibióticas que se administran dos veces al día (72,3%), 140 pacientes de los asignados a pautas de tres veces al día (49,1%) y una de cuatro tomas diarias (16,7%; $p < 0,001$).

En el análisis multivariante, la variable que más se asoció al incumplimiento terapéutico fue la presencia de efectos secundarios; concretamente cuando ésta se presentó el incumplimiento fue 3,6 veces más frecuente (IC95%: 1,5-9) que cuando no se presentó. También fueron significativas el número de tomas diarias y la duración del tratamiento; de hecho, por cada comprimido que se toman más durante el día el riesgo de incumplimiento fue 2,6 veces mayor (IC95%: 1,9-3,7) y por cada día de

más que se tomaba el antibiótico el incumplimiento fue 1,3 veces más alto (IC95%: 1-1,6). La comorbilidad asociada así como edad y régimen del paciente no se asociaron a un mayor incumplimiento terapéutico.

TABLA I. Características de los pacientes incluidas en el estudio

| | Faringitis | Infección respiratoria baja | Infección urinaria | Infección cutánea | Infección dental | Total |
|------------------------------|-------------|-----------------------------|--------------------|-------------------|------------------|-------------|
| Número de pacientes | 196 | 276 | 23 | 23 | 3 | 521 |
| Edad, años. Media (D.E.) | 29.1 (10,3) | 59.3 (17,9) | 65.7 (18,8) | 41.6 (17,7) | 52.7 (23,6) | 47.3 (21,4) |
| Sexo masculino. n (%) | 92 (46,9) | 127 (46,0) | 8 (34,8) | 11 (47,8) | 1 (33,3) | 239 (45,9) |
| Pensionistas. n (%) | 19 (9,7) | 154 (55,8) | 13 (56,5) | 5 (21,7) | 1 (33,3) | 192 (36,9) |
| Tabaquismo. n (%) | 68 (34,7) | 106 (38,4) | 3 (13,0) | 6 (26,1) | 1 (33,3) | 184 (35,3) |
| Hipertensión arterial. n (%) | 13 (6,6) | 75 (27,3) | 11 (47,8) | 5 (21,7) | 1 (33,3) | 105 (20,2) |
| Diabetes. n (%) | 13 (6,6) | 36 (13,1) | 6 (26,1) | 5 (21,7) | - | 60 (11,5) |
| Dislipemia. n (%) | 8 (4,1) | 49 (17,8) | 3 (13,0) | 3 (13,0) | - | 63 (12,1) |
| Efectos secundarios. n (%) | 11 (5,6) | 8 (2,9) | 2 (8,7) | 2 (8,7) | - | 23 (4,4) |
| Nº tomas al día | | | | | | |
| -Una n (%) | - | 45 (16,3) | - | 1 (4,3) | - | 46 (8,8) |
| -Dos n (%) | 96 (49,0) | 70 (25,4) | 6 (26,1) | 10 (43,5) | 2 (66,7) | 184 (35,3) |
| -Tres n (%) | 100 (51,0) | 161 (58,3) | 17 (73,9) | 6 (26,1) | 1 (33,3) | 285 (54,7) |
| -Quatre n (%) | - | - | - | 6 (26,1) | - | 6 (1,2) |
| Días de tratamiento | | | | | | |
| -3. n (%) | - | 13 (4,7) | - | - | - | 13 (2,5) |
| -5. n (%) | - | 4 (1,4) | - | - | - | 4 (0,8) |
| -7. n (%) | 90 (45,9) | 62 (22,5) | 1 (4,3) | 15 (65,2) | 2 (66,7) | 170 (32,6) |
| -8. n (%) | 100 (51,0) | 161 (58,3) | 17 (73,9) | 6 (26,1) | 1 (33,3) | 285 (54,7) |
| -10. n (%) | 6 (3,1) | 36 (13,0) | 5 (21,7) | 2 (8,7) | - | 49 (9,4) |

TABLA II. Número de aperturas del envase y adherencia observados con las distintas pautas

| Pauta antibiótica | n | Comprimidos tomados % (D.E.) | Toma de al menos el 80% de las dosis. n (%) |
|---|-----|------------------------------|---|
| 4 tomas diarias | | | |
| Cloxacilina 500 mg 30 c. | 6 | 49,2 (29,6) | 1 (16,7) |
| Total | 6 | 49,2 (29,6) | 1 (16,7) |
| 3 tomas diarias | | | |
| Amoxicilina 500 mg 24 c. | 118 | 77,2 (14,5) | 61 (51,7) |
| Amoxicilina y ácido clavulánico 500/125 mg 24 c. | 167 | 72,7 (20,1) | 79 (47,3) |
| Total | 285 | 74,5 (18,1) | 140 (49,1) |
| 2 tomas diarias | | | |
| Fenoximetilpenicilina | 81 | 83,4 (17,6) | 61 (75,3) |
| Cefuroxima axetil 500 mg 20 c. | 6 | 85,0 (8,4) | 5 (83,3) |
| Cefditoren 200 mg 20 c. | 22 | 77,7 (18,0) | 13 (59,1) |
| Ciprofloxacino 500 mg 20 c. | 1 | 35,0 (-) | 0 (0) |
| Amoxicilina y ácido clavulánico 1.000/62,5 mg 28 c. | 73 | 84,6 (22,7) | 53 (72,6) |
| Norfloxacina 400 mg 14 c. | 1 | 100 (-) | 1 (100) |
| Total | 184 | 83,0 (19,9) | 133 (72,3) |
| 1 toma diària | | | |
| Azitromicina 500 mg 3 c. | 13 | 97,4 (9,2) | 12 (92,3) |
| Moxifloxacino 400 mg 7 c. | 13 | 95,6 (12,2) | 12 (92,3) |
| Levofloxacino 500 mg 10 c. | 20 | 92,0 (13,6) | 16 (80,0) |
| Total | 46 | 94,6 (12,1) | 40 (87,0) |

Discusión

Este estudio pone de manifiesto el bajo grado de cumplimiento al tratamiento antibiótico administrado a los pacientes ambulatorios con diferentes procesos infecciosos de probable etiología bacteriana. 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 determinados antibióticos era mejor o no que con otros antibióticos sino conocer si los pacientes que atendemos en nuestras consultas se toman o no la medicación antibiótica que los suministramos. Por otra parte, tampoco se pretendía evaluar el grado de curación clínica o la rapidez de curación con las diferentes pautas. Por otra parte, el diagnóstico fue clínico, por lo cual no puede asegurarse que todas las infecciones incluidas fueran bacterianas. Los facultativos en este estudio eran libres de utilizar el antibiótico que considerasen más oportuno; asimismo, en todos los casos se ponía énfasis en cómo tenían que tomar los pacientes la medicación y en ningún caso se comentó el objetivo real del estudio, para no influir en la toma de la medicación. Aquí es donde radica la fortaleza de este estudio ya que solo de esta forma podemos aproximarnos a la adherencia terapéutica real del paciente. Asimismo, no se puede asegurar que cada vez que se abría el envase del MEMS se procediera a la toma de 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. A pesar de eso, 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 la adherencia de las pautas antibióticas y aún menos, la utilización de monitores electrónicos. Previamente, nuestro grupo ha publicado como las pautas antibióticas que se dan dos veces al día se cumplen más que cuando se dan antibióticos que se administran tres veces al día en la faringitis¹⁰ y como los antibióticos que se administran una sola vez se cumplen mejor que los que se dan dos veces en las infecciones del tracto respiratorio inferior¹¹. Además, observamos resultados similares a los de Kardas y Cals, quienes observaron recientemente cómo las pautas antibióticas que se administran una vez al día se asocian a un mejor cumplimiento que las pautas que se toman dos veces en las exacerbaciones de la bronquitis crónica¹² o las pautas que se dan tres veces al día¹³. No obstante, ellos observaron porcentajes más altos de adherencia con las pautas de más tomas diarias que en nuestro estudio, probablemente porqué en sus estudios se comentaba al paciente el objetivo real del mismo al tratarse de ensayos clínicos. En el presente estudio, estos resultados se confirman con la suma de todas las infecciones, incluyendo aquellas del tracto urinario, cutáneas y dentales. Además, se observa cómo las pautas antibióticas que se administran cuatro veces al día se asocian a una peor adherencia cuando se comparan con el resto.

Es una realidad que los pacientes dejen de tomar la medicación cuando empiezan a encontrarse mejor. No hay duda de que a partir de estos resultados deberíamos de incidir más en las estrategias dirigidas a mejorar la adherencia terapéutica. En este sentido, cualquier intento de simplificar el número de dosis diarias debe ser bienvenido.

FINANCIACIÓN

Los autores de este estudio compraron los botes de MEMS en la empresa Aardex en 2003 y en 2006. La primera vez recibieron financiación por parte de la Societat Catalana de Medicina de Família y la segunda vez a través de una beca de GSK. Los autores no han recibido ninguna compensación económica para realizar este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haynes RB, Wang E, Da Mota Gomes M. A critical review of interventions to improve compliance with prescribed medications. *Patient Educ Counselling* 1987; 10: 155-156.
2. Urquhart J. Pharmacoeconomic consequences of variable patient compliance with prescribed drug regimens. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 217-228.
3. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD000011.
4. 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.
5. Vrijens B, Urquhart J. Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 616-627.
6. 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: 239-246.
7. Anthonisen NR, Manfreda J, Wwarren CP, Hershfield ES, Harding HK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease- *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
8. Llor C, Hernández S, Gómez FF, Santamaría JM, Calviño O, Fernández Y. Validación de una técnica antigénica rápida en el diagnóstico de la faringitis por estreptococo betahemolítico del grupo A. *Aten Primaria* 2008;40:489-94.
9. Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract* 2009; 26: 10-21.
10. Llor C, Sierra N, Hernández S, Bayona C, Hernández M, Moragas A, Calviño O. EL cumplimiento del tratamiento antibiotic en la faringitis aguda es muy bajo, principalmente con antibióticos que se toman tres veces al día. *Rev Esp Quimioter* 2009;22:20-4.
11. Llor C, Sierra N, Hernández S, et al. The higher the number of daily doses of antibiotic treatment in lower respiratory tract infection the worse the adherence. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 396-9.
12. Kardas P. Comparison of patient adherence with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 531-6.
13. Cals JW, Hopstaken RM, Le Doux PH, et al. Dose timing and patient adherence with two antibiotic treatment regimens for lower respiratory tract infections in primary care. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 531-6.