

## Pregunta Clínica Estructurada

### ¿Hay diferencia en el pronóstico clínico de la neumonía adquirida en la comunidad tratada con terapia antibiótica corta y larga en población pediátrica?

Di Biase Oemick, Felipe<sup>1</sup>; Cabello Cuéllar, Javiera<sup>1</sup>; Lecanda Uribe, Antonia<sup>1</sup>; Armstrong Paine, Pablo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Internos de Medicina Universidad de los Andes, Chile.. Departamento de Medicina Familiar, Universidad de los Andes, Chile..

#### Resumen

Introducción: La duración óptima del tratamiento con antibióticos de niños con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) aún no está clara. En Chile, las guías MINSAL recomiendan que se extienda durante 7 días, sin embargo, en otros países la duración es de sólo 5 días. Este estudio busca evaluar si hay diferencias en el pronóstico clínico entre una terapia antibiótica corta (5 días) y una larga ( $\geq 7$  días) para el tratamiento de NAC en población pediátrica. Métodos: Se realizó una búsqueda exhaustiva en PubMed y Epistemonikos, analizando exclusivamente revisiones sistemáticas, concluyendo que la mejor evidencia disponible para responder la pregunta es el metaanálisis de los autores Ya Gao, Ming Liu, Kelu Yang, Yunli Zhao, Jinhui Tian, Jeffrey M Pernica y Gordon Guyatt, publicado en la revista Pediatrics, en el año 2023. Resultados: No se encontraron diferencias significativas en los resultados clínicos (mejoría clínica, falla en el tratamiento, recaídas, mortalidad, necesidad de cambio de antibiótico, hospitalización, efectos adversos y efectos adversos graves) según la duración de la terapia. Conclusiones: Según la evaluación GRADE, la evidencia se considera fuerte a favor de la terapia antibiótica de corta duración para niños con NAC tratados de forma ambulatoria. La medida es aplicable en los centros de salud, tanto privados como públicos, ya que implica el uso de los mismos antibióticos, pero en un período más acotado, lo que resulta en una optimización de recursos económicos y mejor adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.

**Palabras claves:** neumonía adquirida en la comunidad; agentes antibacterianos; niños; pediatría

## ¿Hay diferencia en el pronóstico crónico de la neumonía adquirida en la comunidad tratada con terapia antibiótica corta y larga en población pediátrica?

### Abstract

**Introduction:** The optimal duration of antibiotic treatment for children with community-acquired pneumonia (CAP) remains uncertain. In Chile, MINSAL guidelines recommend a 7-day treatment duration; however, in other countries, the duration is only 5 days. This study aims to evaluate whether there are differences in clinical prognosis between short-course antibiotic therapy (5 days) and extended-course therapy ( $\geq 7$  days) for the treatment of CAP in the pediatric population. **Methods:** A comprehensive search was conducted in PubMed and Epistemonikos, focusing exclusively on systematic reviews. The study concluded that the best available evidence to address the question comes from the meta-analysis authored by Ya Gao, Ming Liu, Kelu Yang, Yunli Zhao, Jinhui Tian, Jeffrey M Pernica, and Gordon Guyatt, published in the Pediatrics journal in 2023. **Results:** No significant differences were found in clinical outcomes (clinical improvement, treatment failure, relapses, mortality, need for antibiotic change, hospitalization, adverse effects, and severe adverse effects) based on the duration of therapy. **Conclusions:** According to the GRADE assessment, there is strong evidence in favor of short-course antibiotic therapy for children with CAP treated on an outpatient basis. This approach is applicable in both private and public healthcare centers, as it involves using the same antibiotics but within a more concise period, leading to an optimization of economic resources and better treatment adherence among patients.

**Keywords:** community acquired pneumonia; anti-bacterial agents; children; pediatrics

### Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son la principal causa de consulta pediátrica en los centros de atención primaria y también son una importante causa de hospitalización. De todos los fallecidos por IRA, sobre el 90% de los casos, la causa del deceso es la neumonía<sup>1</sup>. En Chile, sigue siendo la principal causa de mortalidad infantil tardía evitable. Se denomina como NAC a una infección respiratoria baja que compromete a un paciente previamente sano, que se infectó fuera del hospital<sup>2</sup>. Los virus son la principal causa en los menores de 18 años. El resto es causado por bacterias, o en asociación a ellas, dentro de las que destaca *Streptococcus pneumoniae*<sup>3</sup>. Es por esto que el tratamiento con terapia antibiótica ha permitido manejar esta enfermedad y disminuir su mortalidad. El tratamiento antibiótico estándar ante sospecha de etiología bacteriana es de 7-10 días o más. La guía MINSAL recomienda que este sea extendido durante 7 días<sup>1</sup>. Sin embargo, nos hemos cuestionado si es necesario un esquema tan extenso, por lo que

planteamos si se podría utilizar un esquema corto de 5 días para el tratamiento de la NAC obteniendo los mismos resultados clínicos y utilizando menos recursos.

### **Objetivo**

Esta pregunta clínica basada en la evidencia busca comparar los resultados clínicos en el uso de una terapia antibiótica corta de 5 días con el tratamiento estándar de 7 días para el manejo de NAC en la población pediátrica.

### **Metodología**

En el contexto de NAC en población pediátrica, se plantea una pregunta utilizando la estructura PICO. En este caso, la población de interés son los niños mayores de 6 meses que presentan NAC (P), la intervención de interés es la terapia antibiótica corta de 5 días (I), el comparador es la terapia antibiótica larga de más de 7 días (C), y el resultado que se busca evaluar es la diferencia en el pronóstico clínico (O). La pregunta pretende determinar si existe una variación en el pronóstico clínico entre estos dos enfoques de tratamiento antibiótico en niños con NAC.

Posterior al planteamiento de la pregunta, se realizó una búsqueda por PubMed y Epistemonikos. En PubMed se buscó "Pneumonia"[Mesh] AND "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] y se usaron los filtros de "Systematic Review and Meta-Analysis", "1 year" y "Child: Birth-18 years". De esta búsqueda encontramos 14 resultados totales de los cuales 4 eran atingentes.<sup>4, 5, 6, 7</sup> En Epistemonikos se buscó "Pneumonia children antibiotic" utilizando los filtros: "Systematic Review" y "Last year", de esta manera obtuvimos 18 resultados totales, de los cuales 3 resultaron atingentes<sup>8, 9, 10</sup>. Para la selección en ambas plataformas, utilizamos los siguientes criterios: En primer lugar, se incluyeron los artículos cuyos títulos contenían los elementos básicos de nuestra pregunta en su formato PICOT. Luego según el nivel de evidencia seleccionamos revisiones sistemáticas y meta análisis. Por último, se leyeron los abstracts de los artículos y seleccionamos los que incluyeran los términos previamente determinados en nuestra pregunta de investigación y que analizaran el uso de la terapia acortada en la población pediátrica e incluyeran sistemas de graduación GRADE. De estas 7 publicaciones que satisfacen favorablemente nuestros criterios, una se consideró como la más atingente, ya que se enfoca en la población pediátrica y responde a la pregunta que se planteó, al comparar la eficacia clínica de un curso largo de antibióticos versus uno corto en NAC. Corresponde a una revisión sistemática publicada en la revista Pediatrics a

## **¿Hay diferencia en el pronóstico crónico de la neumonía adquirida en la comunidad tratada con terapia antibiótica corta y larga en población pediátrica?**

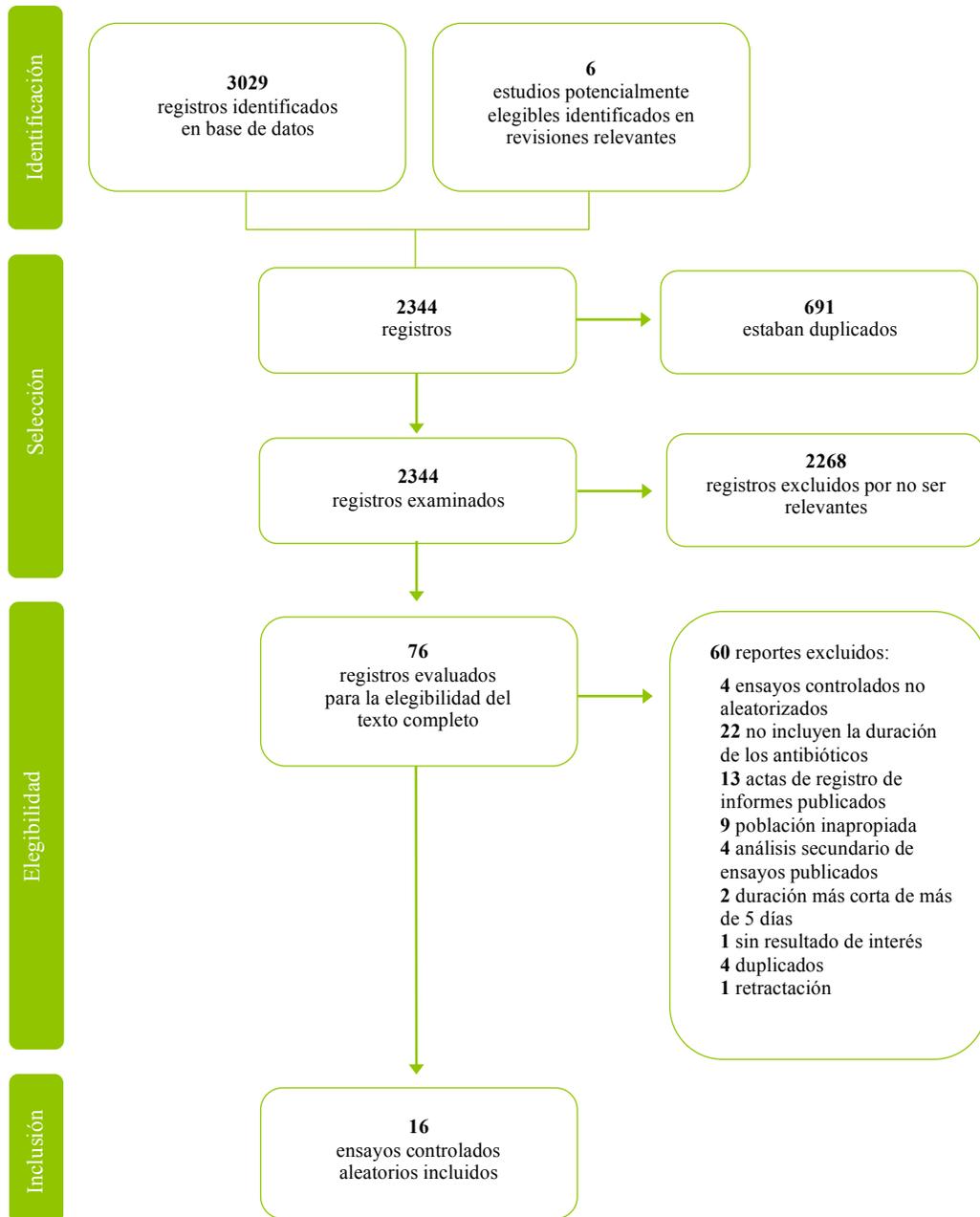
comienzos del año 2023, que realizó su búsqueda hasta el primer semestre del año 2022, por lo tanto, representa el más alto nivel de evidencia teórico e incluye a los estudios más recientes.

En la selección de estudios no hubo restricciones en la gravedad de NAC, comorbilidad de los pacientes, organismos específicos implicados, tipo de antibiótico, dosis, frecuencia o vía de administración. Debido a estos criterios de selección, se utilizaron 16 ensayos controlados aleatorios (ver figura 1). Además, la selección de aquellos estudios tuvo un bajo riesgo de sesgo, ya que se especifican adecuadamente los objetivos de la revisión, se definieron de forma apropiada los criterios de inclusión y exclusión, se realizó la búsqueda en bases de datos importantes y la estrategia utilizada en cada uno está ampliamente detallada y dos revisores independientes se utilizaron para la selección de estudios. Finalmente, incluyeron la herramienta de riesgo de sesgo Cochrane y la heterogeneidad fue correctamente evaluada.

### **Resultados**

Los resultados clínicos analizados en los diversos ensayos controlados aleatorios corresponden a 8: mejoría clínica, falla en el tratamiento, recaídas, mortalidad, necesidad de cambio de antibiótico, hospitalización, efectos adversos y efectos adversos graves (ver tabla 1). En todos estos outcomes, las medidas de efectos no son estadísticamente significativas, es decir, son consistentes con la hipótesis nula. Por lo tanto, se demuestra que no hay diferencias significativas entre usar una terapia antibiótica corta y una larga. En el anexo 1 se puede ver en detalle los criterios y parámetros utilizados por cada artículo incluido en la revisión.

**Figura 1:**



¿Hay diferencia en el pronóstico crónico de la neumonía adquirida en la comunidad tratada con terapia antibiótica corta y larga en población pediátrica?

Tabla 1:

Outcome	Medida de efecto	Estimador puntual e IC	Escala o instrumento	P-value significativo	IC significativo	Interpretación GRADE
Mejoría clínica	OR	OR: 1.01 IC: 95% CI [0.87, 1.17]	Nominal *Definición no consistente	No	No	<b>MODERADA</b> Probablemente haya poca o ninguna diferencia entre la terapia antibiótica larga con la corta en la mejoría clínica. Presenta cegamiento inadecuado o falta de cegamiento (sesgo de estudio).
Falla tratamiento	RR	RR: 1,06 IC: 95% CI [0.93, 1.21]	Nominal *Definición no consistente	No	No	<b>MODERADA</b> Probablemente haya poca o ninguna diferencia entre la terapia antibiótica larga con la corta en la falla del tratamiento. Presenta sesgo de estudio.
Recaída	RR	RR: 1.12 IC: 95% CI [0.92, 1.35]	Nominal *Definición no consistente	No	No	<b>MODERADA</b> Probablemente haya poca o ninguna diferencia entre la terapia antibiótica larga con la corta en las recaídas. Presenta sesgo de estudio.
Mortalidad	RD	RD: -0.000 IC: 95% CI [-0.002, 0.001]	Nominal	No	No	<b>ALTA</b> Probablemente haya poca o ninguna diferencia entre la terapia antibiótica larga con la corta en la mortalidad.

<b>Necesidad cambio antibiótico</b>	RR	RR: 1.03 IC: 95% CI [0.72, 1.47]	Nominal	No	No	<b>MODERADA</b> Probablemente haya poca o ninguna diferencia entre la terapia antibiótica larga con la corta en la necesidad de cambio de antibiótico. Resultado impreciso ya que el IC atraviesa el umbral de MID: 2%.
<b>Hospitalización</b>	RD	RD: -0.002 IC: 95% CI [-0.009, 0.005]	Nominal	No	No	<b>MODERADA</b> Probablemente haya poca o ninguna diferencia entre la terapia antibiótica larga con la corta en hospitalización. Presenta sesgo de estudio.
<b>Todos eventos adversos</b>	RR	RR: 0.75 IC: 95% CI [0.44, 1.28]	Nominal	No	No	<b>BAJA</b> Probablemente haya poca o ninguna diferencia entre la terapia antibiótica larga con la corta en los eventos adversos. Presenta falta de cegamiento y es inconsistente (I2 = 80%).
<b>Eventos adversos severos</b>	RD	RD : 0.000 C: 95% CI [-0.002, 0.002]	Nominal	No	No	<b>MODERADA</b> Probablemente haya poca o ninguna diferencia entre la terapia antibiótica larga con la corta en los eventos adversos severos.

\*La definición de este outcome no fue siempre consistente en los estudios; sin embargo, estas discrepancias no determinan una heterogeneidad importante.

## ¿Hay diferencia en el pronóstico crónico de la neumonía adquirida en la comunidad tratada con terapia antibiótica corta y larga en población pediátrica?

La calidad de la evidencia presentada es moderada. Los estudios se obtuvieron de bases de datos robustas, con búsquedas minuciosas que generaron un conjunto considerable (16 estudios) para análisis exhaustivos. Se empleó una herramienta confiable para evaluar el riesgo de sesgo, reduciendo riesgos "probablemente o definitivamente altos". Las discrepancias se discutieron y resolvieron en algunos casos por un tercero. Aunque la mayoría de los resultados eran consistentes, pertinentes y precisos, algunos descendieron en calidad debido a sesgos en los estudios (inadecuado o falta de cegamiento), lo que resultó en evidencia moderada.

Estos resultados son significativos, ya que una terapia más corta reduciría el riesgo de resistencia antibiótica, crítico ante el excesivo uso inapropiado de antibióticos. Además, reduciría costos y mejoraría la adherencia y tolerancia al tratamiento por parte del paciente.

Por un lado, utilizar esta terapia antibiótica acortada en NAC es totalmente aplicable en la práctica, puesto que requiere los mismos fármacos que la terapia estándar actual, que están ampliamente disponibles y permite el ahorro de costos tanto para el paciente como para el sistema de salud. El cambio de esquema significaría un ahorro de \$416 por niño, utilizando amoxicilina comprada por CENABAST<sup>11</sup>. Según cifras MINSAL<sup>12, 13</sup> pre pandemia, aproximadamente se tratan 940 NAC con antibióticos en niños al año, resultando en un ahorro de \$391.040. También destacar que el cambio de terapia de 7 a 5 días de antibióticos, implica requerir un 30% menos de dosis de antibióticos a entregar en el sistema sanitario.

Por otro lado, para el paciente es un cambio conveniente, debido a que la única diferencia es la longitud del tratamiento, lo que facilita la adherencia y tiene menor costo.

## Conclusión

Este metanálisis proporciona evidencia moderada y alta a favor del uso de antibioterapia de corta duración para el tratamiento ambulatorio de NAC en niños, sin diferencias significativas en el pronóstico clínico. De acuerdo a la recomendación GRADE, hay evidencia **fuerte a favor** del uso de esquemas de corta duración (5 días), por lo que **se recomienda utilizar la terapia acortada** para el tratamiento ambulatorio de NAC en población pediátrica. Es una medida aplicable por todos los centros de salud, ya que involucra los mismos antibióticos, durante un menor tiempo. Además, se traduce en una optimización de recursos en términos económicos y logísticos y en una mayor adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.

## Referencias

1. Ministerio de Salud. Guía Clínica Infección Respiratoria Aguda Baja de Manejo Ambulatorio en Menores de 5 años. MINSAL, 2013.
2. Herrera O. Neumonía adquirida en la comunidad (NAC): manejo ambulatorio e intrahospitalario. En: Enfermedades respiratorias en pediatría. Santiago, Chile: Mediterráneo; 2012. pp. 265-272
3. Acuña Avila M. Neumonía adquirida en la comunidad. Revista Chilena de Pediatría. 2017; 88(1): 67-70. Disponible en: [https://www.revistapediatria.cl/volumenes/2017/vol14num1/pdf/NEUMONIA\\_ADQ\\_COMUNIDAD.pdf](https://www.revistapediatria.cl/volumenes/2017/vol14num1/pdf/NEUMONIA_ADQ_COMUNIDAD.pdf)
4. Rosenberg K. Consider short course of antibiotics for children with nonsevere community-acquired pneumonia. Am J Nurs [Internet]. 2023 [citado el 15 de agosto de 2023];123(3):62–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36815826/>
5. Li Q, Zhou Q, Florez ID, Mathew JL, Shang L, Zhang G, et al. Short-course vs long-course antibiotic therapy for children with nonsevere community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr [Internet]. 2022 [citado el 15 de agosto de 2023];176(12):1199. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36374480/>
6. R. Marques I, P. Calvi I, A. Cruz S, M. F. Sanchez L, F. Baroni I, Oommen C, et al. Shorter versus longer duration of Amoxicillin-based treatment for pediatric patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Eur J Pediatr [Internet]. 2022 [citado el 15 de agosto de 2023];181(11):3795–804. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36066660/>
7. Gao Y, Liu M, Yang K, Zhao Y, Tian J, Pernica JM, et al. Shorter versus longer-term antibiotic treatments for community-acquired pneumonia in children: A meta-analysis. Pediatrics [Internet]. 2023 [citado el 15 de agosto de 2023];151(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37226686/>
8. Gao Y, Liu M, Yang K, Zhao Y, Tian J, Pernica JM, et al. Shorter versus longer-term antibiotic treatments for community-acquired pneumonia in children: A meta-analysis [Internet]. Epistemonikos. [citado el 15 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/0744d495fc22b2adaef6d25090f2ff2d2b8f2a06>
9. Kuitunen I, Jääskeläinen J, Korppi M, Renko M. Antibiotic treatment duration for community acquired pneumonia in outpatient children in high-income countries - a systematic review and meta-analysis [Internet]. Epistemonikos. [citado el 15 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/287e00023f48df32b8de636f690c24251d044089>
10. Li Q, Zhou Q, Florez ID, Mathew JL, Shang L, Zhang G, et al. Short-course vs long-course antibiotic therapy for children with nonsevere community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Epistemonikos. [citado el 15 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/acbe13cef130aa5085578c4257ded4dda8047521>
11. Remedios Más Baratos [Internet]. Remediosmasbaratos.cl. [citado el 15 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.remediosmasbaratos.cl/Home/ListaMedicamentos>
12. NEUMONÍA Y BRONCONEUMONÍA [Internet]. Minsal.cl. [citado el 15 de agosto de 2023]. Disponible en: [https://reportesdeis.minsal.cl/REM/2010/INGRESOS\\_NEUMONIA\\_EDAD/INGRESOS\\_NEUMONIA\\_EDAD.aspx](https://reportesdeis.minsal.cl/REM/2010/INGRESOS_NEUMONIA_EDAD/INGRESOS_NEUMONIA_EDAD.aspx)
13. Exportacion a Excel [Internet]. Minsal.cl. [citado el 15 de agosto de 2023]. Disponible en: [https://reportesdeis.minsal.cl/REM/2009/INGRESOS\\_NEUMONIA\\_EDAD/Export.aspx](https://reportesdeis.minsal.cl/REM/2009/INGRESOS_NEUMONIA_EDAD/Export.aspx)

# ¿Hay diferencia en el pronóstico crónico de la neumonía adquirida en la comunidad tratada con terapia antibiótica corta y larga en población pediátrica?

## Anexo 1:

TABLE 1 Characteristics of Eligible Studies

Study	Design	Country	Patients Randomized	Mean Age, y	Age Range	Male %	Study Enrolling	Severity	Comparison	Shorter Duration Antibiotic Regimen	Longer Duration Antibiotic Regimen	Outcomes
Agarwal 2004 <sup>16</sup>	Individual patient RCT	India	2188	1.4	2-59 mo	62.2	Outpatient	None – severe	3 d versus 5 d	Oral amoxicillin 125 mg per day thrice daily, and the effective dose varied from 31 to 54 mg/kg per day for 3 d	Oral amoxicillin 125 mg per day thrice daily, and the effective dose varied from 31 to 54 mg/kg per day for 5 d	Clinical cure Treatment failure Relapse Mortality Need for hospitalization Severe adverse events
Awasthi 2008 <sup>17</sup>	Cluster RCT	India	272*	1.9	2-59 mo	55.9	Outpatient	None – severe	3 d versus 5 d	Oral amoxicillin (125 mg per tablet) thrice daily for 3 d	Oral cotrimoxazole (20 mg trimethoprim per tablet) twice daily for 5 d	Mortality Need for hospitalization All adverse events
Bielicki 2021 <sup>12</sup>	Individual patient RCT	UK, Ireland	824	2.3	6 mo-8.8 y	51.7	Outpatient, inpatient	Severe, none – severe	3 d versus 7 d	Low-dose: oral amoxicillin 35-50 mg/kg per day twice daily for 3d; high-dose: oral amoxicillin 70-90 mg/kg per day twice daily for 3 d	Low-dose: oral amoxicillin 35-50 mg/kg per day twice daily for 7 d; high dose: oral amoxicillin 70-90 mg/kg per day twice daily for 7 d	Mortality Need for change in antibiotics Severe adverse events
Ginsburg 2020 <sup>8</sup>	Individual patient RCT	Malawi	3000	NR	2-59 mo	55.1	Outpatient	None – severe	3 d versus 5 d	Oral amoxicillin twice daily for 3 d (2 to 11 mo: 500 mg per day, 12 to 35 mo: 1000 mg per day, 26 to 59 mo: 1500 per day)	Oral amoxicillin twice daily for 5 d (2 to 11 mo: 500 mg per day, 12 to 35 mo: 1000 mg per day, 36 to 59 mo: 1500 mg per day)	Treatment failure Relapse Mortality Severe adverse events
Gomez Campdera 1996 <sup>39</sup>	Individual patient RCT	Spain	155	4.3	6 mo-16 y	54.2	Outpatient	NR	3 d versus 10 d	Oral azithromycin 10 mg/kg per day once daily for 3 d	Under 5 y: oral amoxicillin/ clavulanic acid 40 mg/kg per day thrice daily for 10 d; older than 5 y: erythromycin 40 mg/kg per day thrice daily for 10 d	Clinical cure Treatment failure Need for hospitalization All adverse events
Greenberg 2014 <sup>40</sup>	Individual patient RCT	Israel	140	2.3	6-59 mo	59.3	Outpatient	None – severe	3 d versus 10 d, 5 d versus 10 d	Stage 1: oral amoxicillin thrice daily (80 mg/kg per day divided to 3 doses) for 3 d; stage 2: oral amoxicillin thrice daily (80mg/kg per day divided to 3 doses) for 5 d	Stage 1: oral amoxicillin thrice daily (80 mg/kg per day divided to 3 doses) for 10 d; stage 2: oral amoxicillin thrice daily (80 mg/kg per day divided to 3 doses) for 10 d	Treatment failure Mortality Need for change in antibiotics Need for hospitalization
Harris 1998 <sup>41</sup>	Individual patient RCT	USA	456	5.4	6 mo-16 y	56.2	NR	None-severe	5 d versus 10 d	Oral azithromycin suspension 10 mg/kg (maximum 500 mg) twice daily for day 1, 5 mg/kg (maximum 250 mg) for day 2-5	Six months up to 5 y: oral amoxicillin/ clavulanate suspension 40 mg/kg per day in three divided doses (maximum, 1500 mg per day) for 10 d; 5 to 16 y: oral erythromycin estolate suspension 40 mg/kg per day in 3 divided doses (maximum, 1500 mg per day) for 10 d	Clinical cure Treatment failure All adverse events
Kartasasmita 2003 <sup>42</sup>	Individual patient RCT	Indonesia, Bangladesh	2022	NR	2-59 mo	NR	NR	None – severe	3 d versus 7 d	Oral cotrimoxazole 30 to 45 mg/kg per day for 3 d	Oral cotrimoxazole 30 to 45 mg/kg per day for 5 d	Clinical cure Treatment failure Relapse

TABLE 1 Continue

Study	Design	Country	Patients Randomized	Mean Age, y	Age Range	Male %	Study Enrolling	Severity	Comparison	Shorter Duration Antibiotic Regimen	Longer Duration Antibiotic Regimen	Outcomes
Kogan 2003 <sup>43</sup>	Individual patient RCT	Chile	106	5.0	1 mo-14 y	50.0	Outpatient, inpatient	None – severe	3 d versus 7 d, 3 d versus 14 d	Oral azithromycin 10 mg/kg once daily for 3 d	Classic pneumonia: oral amoxicillin 75 mg/kg per day in 3 divided doses for 7 d; atypical pneumonia: oral erythromycin 50 mg/kg per day in 3 divided doses for 14 d	All adverse events
MASCOT 2002 <sup>44</sup>	Individual patient RCT	Pakistan	2000	0.9	2-59 mo	62.7	Outpatient	None - severe	3 d versus 5 d	Oral amoxicillin 15 mg/kg thrice daily for 3 d	Oral amoxicillin 15 mg/kg thrice daily for 5 d	Clinical cure Treatment failure Relapse Mortality
Pernica 2021 <sup>13</sup>	Individual patient RCT	Canada	281	2.6	6 mo-10 y	56.9	Outpatient	NR	5 d versus 10 d	Oral amoxicillin 90 mg/kg per day thrice daily for 5 d	Oral amoxicillin 90 mg/kg per day thrice daily for 10 d	Clinical cure Treatment failure Relapse Severe adverse events
Ronchetti 1994 <sup>45</sup>	Individual patient RCT	Italy	110	5.3	NR	51.8	NR	NR	3 d versus 7 d	Oral azithromycin 10 mg/kg once daily for 3 d	Oral josamycin 50 mg/kg thrice daily for 7 d	Clinical cure Treatment failure All adverse events
Rood 1996 <sup>46</sup>	Individual patient RCT	Netherlands	85	5.2	2 y-16 y	58.8	Outpatient	None – serve	3 d versus 10 d	Oral azithromycin suspension 10 mg/kg to a maximum of 500 mg per day once daily for 3 d	Oral erythromycin suspension 40 mg/kg per day divided in three daily doses for 10 d	Clinical cure Treatment failure Relapse All adverse events
Sadraddin 2019 <sup>47</sup>	Cluster RCT	Pakistan	603*	1.7	2-59 mo	53.0	Outpatient	None – serve	3 d versus 5 d	Oral amoxicillin suspension 50 mg/kg per day twice daily for 3 d	Oral cotrimoxazole 40 mg sulphamethoxazole/ 8mg trimethoprim/ kg per day (200 mg sulphamethoxazole/ 40 mg trimethoprim/ 5 ml) twice daily for 5 d	Mortality All adverse events Severe adverse events
Williams 2022 <sup>44</sup>	Individual patient RCT	USA	385	3.0	6-71 mo	51.1	Outpatient	None – serve	5 d versus 10 d	Oral amoxicillin or amoxicillin and clavulanate 80-100 mg/kg per day (maximum 2000 mg per day) twice daily for 5 d, or oral cefdinir 12-16 mg/kg per day (maximum 600 mg per day) twice daily for 5 d	Oral amoxicillin or amoxicillin and clavulanate 80-100 mg/kg per day (maximum 2000 mg per day) twice daily for 10 d, or oral cefdinir 12-16 mg/kg per day (maximum 600 mg per day) twice daily for 10 d	Clinical cure Treatment failure Mortality Need for change in antibiotics Need for hospitalization All adverse events Severe adverse events
Wubbel 1999 <sup>48</sup>	Individual patient RCT	USA	147	NR	6 mo-16 y	55	Outpatient	NR	5 d versus 10 d	Oral azithromycin suspension 10 mg/kg (maximum 500 mg per day) on day 1, followed by 5 mg/kg (maximum dosage, 250 mg per day) daily for 4 d	Under 5 y: oral amoxicillin-clavulanate 40 mg/kg per day in 3 divided doses for 10 d, older than 5 y: oral erythromycin estolate suspension, 40 mg/kg per day (maximum dosage 1500 mg per day) in three divided doses for 10 d	Clinical cure Treatment failure All adverse events