



Marzo 2025

Grupo de Trabajo de infecciones bacterianas

Revisor

Esmeralda Núñez Cuadros

Referencia del artículo

Nielsen AB, Holm M, Lindhard MS, Glenthøj JP, Borch L, Hartling U, et al. *Oral versus intravenous empirical antibiotics in children and adolescents with uncomplicated bone and joint infections: a nationwide, randomised, controlled, non-inferiority trial in Denmark.* **Lancet Child Adolesc Health.** 2024;8(9):625-635

Resumen estructurado

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico oral inicial en comparación con el tratamiento intravenoso seguido de antibióticos orales en niños y adolescentes con infecciones osteoarticulares (IOA) no complicadas.

Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, controlado y de no inferioridad, realizado en 18 servicios de Pediatría de hospitales en Dinamarca entre septiembre de 2020 y junio de 2023.

- Se incluyeron pacientes con edad comprendida entre 3 meses y 17 años con IOA sospechada (signos locales de infección + fiebre o elevación de RFA y ausencia de otros diagnósticos).
- Se excluyeron aquellos con infección grave (shock séptico, necesidad de cirugía urgente o afectación extensa de tejidos blandos), material protésico, comorbilidades relevantes (inmunodeficiencias, drepanocitosis,...), IOA previas, patógenos sin opción de tratamiento oral por antibiograma, previsión de necesidad de cirugía en las primeras 24h o tratamiento antibiótico prolongado (> 24h) antes de la inclusión.
- Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) y estratificados según cifra de PCR (< 35 mg/l ó ≥ 35 mg/l) a recibir tratamiento antibiótico oral de inicio (amoxicilina-ácido clavulánico 100 mg/kg/día-12,5 mg/kg/día en 3 dosis o dicloxacilina 200 mg/kg/día en 4 dosis, según la edad- < ó > 5 años) vs ceftriaxona intravenosa (100 mg/kg/ día dosis única), seguida de antibióticos orales en ambos grupos. Si existía sospecha o confirmación de infección por *S. aureus* se asoció tratamiento con Rifampicina oral (20 mg/kg/día en 3 dosis) en ambos grupos.

- Tras un mínimo de 3 días y tras comprobar mejoría clínica (afebril y mejoría de la movilidad) + reducción de cifras de PCR, ambos grupos recibieron tratamiento antibiótico oral (< 5 años: amoxicilina-ácido clavulánico 50 mg/kg/día-12,5 mg/kg/día en 3 dosis; > 5 años: dicloxacilina 100 mg/kg/día en 4 dosis, máximo 4000 mg/día).
- La duración del tratamiento oral posterior fue: 1 semana para artritis, 2 semanas para osteomielitis y 4 semanas para espondilodiscitis/sacroilitis; por supuesto siempre que el paciente se encontrara asintomático en la exploración.
- Para el seguimiento se usaron escalas estructuradas no validadas para valorar 5 ítems (funcionalidad, dolor, inflamación, enrojecimiento y aumento de temperatura) con score de 0-3 y los padres recibieron cuestionarios semanales durante las 4 primeras semanas de tratamiento. Se realizaron exploraciones al finalizar el tratamiento y a los 6 meses, así como radiografía al año.
- La medida de desenlace primario fue la presencia de secuelas a los 6 meses, definida como cualquier alteración en la movilidad o la función del hueso/articulación afectada, evaluado de manera ciega.

Estadística:

- El criterio de no inferioridad se estableció con una diferencia de riesgo <5% en la presencia de secuelas a los 6 meses.
- Se realizó un análisis por protocolo y un análisis por intención de tratar post-hoc.
- De forma secundaria se evaluaron tasas de complicaciones graves (ingreso en UCIP, shock séptico, endocarditis,...), necesidad de cambio de pauta de antibioterapia en los primeros 28 días (sospecha de fallo terapéutico o infección recurrente), necesidad de cirugía y efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Resultados:

- De los 248 niños aleatorizados, 192 fueron finalmente incluidos en el análisis (Grupo oral=101; grupo intravenoso=91). Diez pacientes no asistieron a la evaluación del desenlace primario.
- Al 17% de los pacientes del grupo oral se le cambió a pauta intravenosa, siendo las razones más frecuentes (9% intolerancia a antibióticos orales; 4% sospecha de fallo terapéutico; 3% necesidad de cirugía; 1% patógeno resistente). El 9% de los pacientes del grupo intravenoso precisaron el cambio a pauta oral en la fase inicial por dificultades para canalizar una vía venosa.
- A los 6 meses no se observaron secuelas en ninguno de los 98 pacientes tratados con antibióticos orales ni en los 84 tratados con antibióticos intravenosos (diferencia de riesgo 0%, IC 97,5%: 0,0 a 3,8, p de no inferioridad=0,012).
- No hubo complicaciones graves.
- Precisaron cirugía posterior el 9,8% del grupo oral y 5,6% del grupo intravenoso (diferencia no significativa).
- La tasa de efectos adversos fue similar entre los grupos.

Conclusiones y comentarios de los autores:

- En niños y adolescentes con IOA no complicadas, el tratamiento antibiótico oral inicial no fue inferior al tratamiento intravenoso seguido de tratamiento antibiótico oral.
- El estudio proporciona evidencia sólida para reconsiderar el manejo inicial de IOA no complicadas en pediatría, reduciendo la carga asistencial y los riesgos asociados al tratamiento intravenoso.
- Se destaca la importancia de seleccionar adecuadamente a los pacientes para garantizar la seguridad del tratamiento oral.
- La individualización de la duración del tratamiento inicial y la estrecha monitorización de la respuesta clínica son factores clave en este enfoque.
- Los resultados de este estudio van alineados con la efectividad demostrada del tratamiento antibiótico oral en otras infecciones complejas pediátricas como la pielonefritis aguda o la neumonía.

Los autores enfatizan que estos resultados desafían las recomendaciones tradicionales de iniciar tratamiento intravenoso en todas las IOA pediátricas. Resaltan que el enfoque oral inicial puede ser una alternativa segura, eficaz y coste-efectiva, permitiendo tratamientos domiciliarios y optimizando el uso de recursos sanitarios. No obstante, sugieren estudios adicionales en poblaciones con mayor riesgo o con infecciones más graves.

Limitaciones:

1. Diseño abierto (sin enmascaramiento)

- Ni los médicos ni los pacientes eran ciegos a la asignación del tratamiento, lo que podría haber influido en decisiones como el cambio de vía de administración debido a preocupaciones sobre la efectividad del tratamiento oral.

2. Inclusión de pacientes con infecciones no confirmadas

- La confirmación microbiológica de la IOA solo se obtuvo en el 25% de los casos, lo que significa que algunos pacientes incluidos podrían haber tenido otras patologías inflamatorias no infecciosas, como sinovitis transitoria o artritis idiopática juvenil, lo que puede haber reducido la tasa de secuelas observadas.

3. Exclusión de casos graves

- Se excluyeron pacientes con infección grave (shock séptico, afectación extensa de tejidos blandos, necesidad de cirugía inmediata o comorbilidades importantes). Por lo tanto, los resultados no pueden extrapolarse a pacientes con IOA más graves, en quienes el tratamiento intravenoso sigue siendo recomendado.

4. Posibilidad de sesgo en la duración del tratamiento

- La decisión de cambiar de antibióticos o modificar la duración del tratamiento dependía de la evolución clínica individual, lo que podría haber introducido variabilidad en la respuesta terapéutica.

5. Seguimiento a medio plazo (6 meses)

- Aunque no se observaron secuelas a los 6 meses, las complicaciones musculoesqueléticas podrían aparecer más tarde, especialmente en niños en crecimiento. Se necesita un seguimiento a largo plazo para evaluar posibles alteraciones ortopédicas posteriores.

6. Contexto geográfico y epidemiológico específico

- El estudio se realizó en Dinamarca, un país con baja prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y *Kingella kingae* como patógeno frecuente en IOA pediátricas. En regiones con mayor resistencia antibiótica o diferente distribución microbiológica, los resultados podrían no ser aplicables.

7. Falta de comparación con otros antibióticos orales

- El estudio solo evaluó amoxicilina/ácido clavulánico y dicloxacilina como opciones orales. No se compararon otros antibióticos de amplio espectro, como clindamicina o trimetoprim-sulfametoxazol, que podrían ser necesarios en casos con patógenos resistentes.

Conflictos de intereses y fuentes de financiación: Los autores declararon no tener conflictos de intereses en relación con el estudio. Esto sugiere que no había influencias comerciales directas que pudieran haber sesgado los resultados o su interpretación. El estudio fue financiado por:

- **Innovation Fund Denmark** (Fondo de Innovación de Dinamarca)
- **Rigshospitalets Forskningsfond** (Fondo de Investigación del Hospital Rigshospitalet)

Ambas son instituciones de apoyo a la investigación en Dinamarca, lo que indica que el estudio contó con respaldo público sin aparente influencia de la industria farmacéutica.

Comentarios del revisor:

1. Justificación: Las infecciones óseas y articulares (IOA) en pediatría han sido tradicionalmente tratadas con antibióticos intravenosos, con un cambio posterior a antibióticos orales tras una mejoría inicial. Peltola *et al* fue el primer autor en realizar un ensayo clínico en IOA para demostrar la no inferioridad de las pautas cortas vs largas intravenosas con cambio posterior a vía oral.

En esta línea, en el año 2019, se publicaron los resultados del ensayo OVIVA (Antibióticos Orales Versus Intravenosos) llevado a cabo en Reino Unido, incluyendo a 1054 adultos con diagnóstico de IOA asignados al azar a recibir antibióticos por vía intravenosa u oral hasta completar las primeras seis semanas de tratamiento. En este ensayo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el fracaso del tratamiento o en la incidencia de eventos adversos graves. Los autores concluyeron que el tratamiento con antibióticos orales no fue inferior a la terapia con antibióticos intravenosos y mostró una estancia hospitalaria más corta y menos complicaciones que la terapia intravenosa, demostrando que el tratamiento oral podría ser una alternativa en este tipo de infecciones.

En nuestro medio, el H. Infantil La Paz tiene una experiencia prolongada en el empleo de tratamiento mínimamente invasivo en IOA en niños. De hecho, llevaron a cabo un estudio en el que establecieron unos criterios para valorar el inicio de tratamiento oral en el que todos deben ser cumplidos:

- Buen estado general
- Tolerancia oral adecuada
- Ausencia de enfermedad subyacente

- Edad comprendida entre 6 meses y 3 años
- PCR al diagnóstico <80 mg / L
- Relación VSG (mm/h) / PCR (mg/L) $\geq 0,67$
- Sin antecedentes de lesiones, infecciones de la piel o cirugía reciente
- Sin complicaciones locales al inicio
- Sin espondilodiscitis cervical
- Posibilidad de seguimiento estrecho (según criterio médico o necesidad de la familia)

Estos criterios están basados en la literatura actual y parecen ser de utilidad en la práctica cotidiana para lograr identificar pacientes con menor riesgo de aparición de complicaciones y secuelas a largo plazo, especialmente aquellos cuya etiología es sugerente de *Kingella kingae*. Sin embargo, nuestros compañeros consideran que deben ser validados en nuevos estudios prospectivos.

Por tanto, hasta el momento no se habían llevado a cabo ensayos clínicos controlados y randomizados en niños que evaluaran la pauta clásica intravenosa frente al uso empírico inicial de tratamiento antibiótico oral en niños, de ahí que el artículo rellene un vacío en la literatura científica. La importancia del artículo comentado radica en que aborda una cuestión clínicamente relevante: ¿es realmente necesario iniciar el tratamiento con antibióticos intravenosos en IOA no complicadas? Dado el impacto negativo de la terapia intravenosa en términos de hospitalización, uso de catéteres y costes sanitarios, demostrar la seguridad y eficacia del tratamiento oral inicial tiene importantes implicaciones para mejorar la calidad de vida de los pacientes pediátricos y optimizar el uso de recursos.

2. Validez o rigor científico

El diseño del estudio es robusto:

- ✓ Ensayo clínico aleatorizado, controlado y de no inferioridad, lo que permite comparar con alto nivel de evidencia la efectividad del tratamiento oral inicial.
- ✓ Muestra multicéntrica (18 hospitales en Dinamarca), aumentando la validez externa.
- ✓ Evaluación ciega del desenlace primario (presencia de secuelas: limitación del movimiento, dolor y cojera) , reduciendo el sesgo de observación.
- ✓ Definición clara de criterios de inclusión y exclusión, lo que permite identificar una población adecuada para la comparación.

Sin embargo, el estudio tiene algunas limitaciones metodológicas que deben considerarse:

- No es un estudio doble ciego, lo que pudo influir en la decisión de cambiar de vía de administración, especialmente en los que se consideraron fallo de tratamiento.
- Solo el 25% de los casos tuvo confirmación microbiológica, lo que podría incluir pacientes sin IOA (especialmente patología inflamatoria), que modifiquen los resultados de la variable desenlace.
- Seguimiento sólo durante 6 meses, lo que no permite evaluar secuelas ortopédicas a largo plazo.

- Realizado en un país con baja prevalencia de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) y *K. kingae* (5% de los tratados vía oral vs 9% de los tratados vía iv), lo que podría limitar su aplicabilidad en otras regiones con patrones epidemiológicos o de resistencia diferentes.

A pesar de estas limitaciones, el estudio tiene una metodología sólida y un análisis estadístico adecuado, lo que refuerza la validez de sus conclusiones.

3. Interés o importancia clínica

El interés de este estudio radica en que desafía la práctica tradicional del uso inicial de antibióticos intravenosos en IOA pediátricas. Sus hallazgos sugieren que, en casos no complicados, el tratamiento oral puede ser igual de efectivo, lo que impacta en múltiples aspectos:

- Reducción de la estancia hospitalaria y por tanto de los costes sanitarios.
- Evita la necesidad de accesos venosos prolongados, disminuyendo el riesgo de complicaciones asociadas.
- Mayor comodidad para el paciente y su familia, favoreciendo el tratamiento ambulatorio.
- Alineación con los principios de uso racional de antibióticos y reducción del uso innecesario de antibióticos intravenosos.

Además, el estudio aporta evidencia que puede influir en futuras guías de manejo de IOA y en la toma de decisiones clínicas, especialmente en centros con recursos limitados donde la hospitalización prolongada supone una carga asistencial significativa. Como contrapartida, exige una monitorización y seguimiento estrecho, por lo que obliga a disponer de personal entrenado con disponibilidad para citar al paciente inicialmente cada 24-48 horas.

4. Aplicabilidad en la práctica clínica: El estudio sugiere que el tratamiento antibiótico oral inicial puede ser una alternativa segura y eficaz en IOA pediátricas no complicadas. Sin embargo, su aplicación en la práctica clínica debe ser cautelosa y personalizada, considerando los siguientes aspectos:

✓ Selección adecuada de pacientes:

- Casos no complicados (sin sepsis, sin afectación extensa de tejidos blandos, sin material protésico).
- Pacientes sin comorbilidades significativas que puedan afectar la respuesta al tratamiento.
- Seguimiento clínico estrecho para detectar signos de falta de respuesta.

✓ Consideración del perfil microbiológico local:

- En entornos con alta prevalencia de MRSA u otros patógenos resistentes, el tratamiento oral inicial puede no ser la mejor opción sin confirmación microbiológica.
- El estudio utilizó amoxicilina/ácido clavulánico y dicloxacilina a altas dosis, por lo que otros antibióticos orales deben evaluarse caso por caso. No obstante, por la experiencia con cefuroxima o cefadroxilo, que son los antibióticos orales más usados en pauta empírica en nuestro medio, quizás la experiencia podría ser muy similar en casos no complicados.

✓ Monitorización adecuada de la respuesta al tratamiento:

- Los pacientes tratados con antibióticos orales deben ser vigilados clínicamente y con marcadores inflamatorios para garantizar la evolución favorable. Esto obliga a disponer de personal facultativo que pueda revisar a estos pacientes cada 24-28h los primeros días para valorar la adherencia, tolerancia y respuesta al tratamiento oral.
- En caso de sospecha de fallo terapéutico, se debe considerar el cambio a terapia intravenosa sin demoras.

Respecto a las técnicas invasivas asociadas al tratamiento antibiótico, en el artículo no se mencionan de forma específica, por lo que desconocemos si se realizó artrotomía o artroscopia. En el texto se menciona que el protocolo del ensayo no especificaba aspectos del tratamiento quirúrgico, sino que se seguía la práctica clínica habitual según las recomendaciones nacionales e internacionales. Sólo refieren los motivos para la intervención quirúrgica:

- Necesidad de cirugía en las primeras 24 horas en algunos casos debido a la presentación clínica inicial grave, como dolor intenso o gran derrame articular.
- Falta de mejoría clínica después de un mínimo de 3 días de tratamiento antibiótico, lo que llevó a la cirugía en 7 pacientes del grupo oral y 6 del grupo intravenoso.

Por otro lado, no se especifica si al diagnóstico y de forma complementaria a la artrocentesis, se llevó a cabo lavado articular que facilitara la penetración del antibiótico.

En conclusión, aunque el estudio no cambia completamente el paradigma, ya que es el primero al respecto, en un grupo de pacientes seleccionados y con determinados antibióticos, sí proporciona evidencia para modificar el manejo de ciertos pacientes, reduciendo la necesidad de antibióticos intravenosos, y por tanto de canalización de vías, sin comprometer la seguridad ni la eficacia. Su implementación en la práctica clínica debe ser progresiva y basada en la selección individual de los pacientes.