

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

En niños ¿se puede acortar el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad a 3 días?

Juan Ruiz-Canela Cáceres J¹, Pérez-Moneo Agapito B²

¹*Pediatra. CS Virgen de África. Sevilla. España.*

²*Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense. Madrid. España.*

Correspondencia: Juan Ruiz-Canela Cáceres, jruizcanela@gmail.com

Palabras clave en español: neumonía; lactantes y preescolares; amoxicilina; estudio de equivalencia.

Palabras clave en inglés: pneumonia; infant and preschool; amoxicillin; equivalence trial.

Fecha de recepción: 25 de enero de 2022 • **Fecha de aceptación:** 10 de febrero de 2022

Fecha de publicación del artículo: 23 de febrero de 2022

Evid Pediatr. 2022;18:7.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ruiz-Canela Cáceres J, Pérez-Moneo Agapito B. En niños ¿se puede acortar el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad a 3 días? Evid Pediatr. 2022;18:7.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2022;18:7>.

©2005-22 • ISSN: 1885-7388

En niños ¿se puede acortar el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad a 3 días?

Juan Ruiz-Canela Cáceres J¹, Pérez-Moneo Agapito B²

¹Pediatra. CS Virgen de África. Sevilla. España.

²Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense. Madrid. España.

Correspondencia: Juan Ruiz-Canela Cáceres, jruizcanela@gmail.com

Artículo original: Bielicki JA, Stöhr W, Barratt S, Dunn D, Naufal N, Roland D, *et al.* Effect of Amoxicillin Dose and Treatment Duration on the Need for Antibiotic Re-treatment in Children With Community-Acquired Pneumonia: The CAP-IT Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;326:1713-24.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: en relación con la necesidad de retratamiento con antibióticos en niños con neumonía adquirida en la comunidad dados de alta de un servicio de urgencias hospitalarias o de la planta de hospitalización tras ingreso de menos de 48 horas de duración, el uso de dosis bajas de amoxicilina no fue inferior frente a dosis altas, al igual que la duración de 3 días no fue inferior frente a 7 días.

Conclusiones de los revisores: los datos de este estudio invitan a revisar en nuestro entorno las pautas que se utilizan en niños en el tratamiento de neumonía en la comunidad, en cuanto a la menor duración del tratamiento y dosificación que podría conllevar beneficios, pero hay limitaciones de este estudio para que sus conclusiones sean aplicables a nuestro país.

Palabras clave: neumonía; lactantes y prescolares; amoxicilina; estudio de equivalencia.

Is it possible to use in children a shorter 3-day duration treatment for community acquired pneumonia?

Abstract

Authors' conclusions: among children with community acquired pneumonia discharged from an emergency department or hospital ward (within 48 hours), lower-dose outpatient oral amoxicillin was non inferior to higher dose, and 3-day duration was non inferior to 7 days, with regard to need for antibiotic re-treatment.

Reviewers' conclusions: the data from this study invite us to review in our environment the guidelines used in children in the treatment of pneumonia in the community, with the purpose of clarifying if the shorter duration of treatment and lower dosage could lead to benefits, but there are limitations in the study for its conclusions to be applicable in our country.

Key words: pneumonia; infant and preschool; amoxicillin; equivalence trial.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la necesidad de volver a tratar con antibióticos en los siguientes 28 días a niños diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), comparando si dosis bajas de amoxicilina (30-50 mg/kg) no son inferiores a dosis altas (70-90 mg/kg) y si el tratamiento de corta duración (3 días) no es inferior al de larga duración (7 días).

Diseño: estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, pragmático, factorial, de no inferioridad.

Emplazamiento: 28 hospitales del Reino Unido y uno de Irlanda.

Población de estudio: niños mayores de 6 meses con peso entre 6 y 24 kg, diagnosticados clínicamente de NAC y a los que se les pautó amoxicilina al alta de urgencias o planta. Se define NAC como la presencia de tos en los últimos 4 días, fiebre en las últimas 48 horas (h) y trabajo respiratorio o signos focales en la exploración del tórax. Los criterios de exclusión fueron: uso de β -lactámicos durante más de 48 h, enfermedad grave de base, contraindicación para amoxicilina, neumonía complicada o sibilancias sin signos de focalidad. Se admite el uso de amoxicilina de menos de 48 h de duración al alta de planta. Se aleatorizan 824 niños, incluyéndose 814 porque 10 no iniciaron el tratamiento.

Hay cuatro posibles intervenciones: dosis baja y corta ($n = 208$), dosis baja y larga ($n = 202$), dosis alta y corta ($n = 205$) y dosis alta y larga ($n = 199$). La aleatorización fue estratificada por el hospital y la administración de antibiótico previa, con ratio 1:1 para cada intervención. Se recoge una muestra nasofaríngea para estudio de presencia de *S. pneumoniae* y resistencia de antibióticos.

Medición del resultado: el resultado principal fue la necesidad de tratamiento antibiótico en los siguientes 28 días por una infección respiratoria tras el alta. Se define el margen de no inferioridad en un 8% en el intervalo de confianza del 95% (IC 95) de un lado. Otros resultados secundarios fueron: gravedad y duración de los síntomas, efectos adversos, adherencia al tratamiento y resistencia de *S. pneumoniae*. Se diseñan diferentes estudios de sensibilidad: indicación del tratamiento, duración, grupo de mayor gravedad y estudios *post hoc* sobre no adherencia y no haber recibido tratamiento antibiótico previo.

Resultados principales: el resultado principal fue evaluable en 789 niños (97%), de los que 100 recibieron antibiótico por causa de una infección respiratoria (12,5%; IC 90: 10,7 a 14,6); entre el tratamiento corto y el largo la diferencia fue de 0,2% (IC 95 un lado: $-\infty$ a 4,0) y entre tratamiento a dosis baja y alta de 0,1 % (IC 95 un lado: $-\infty$ a 3,9). En el análisis por subgrupos los resultados fueron los siguientes: para los niños con NAC grave la diferencia entre el grupo de tratamiento corto frente al largo fue de 3,8% (IC 95 un lado: $-\infty$ a 10) y entre la duración del tratamiento fue de 1,2% (IC 95 un lado: $-\infty$ a 4,8) entre corto y largo. El análisis *post hoc* para los niños que completaron al menos el 80% de las dosis de antibiótico fue de no inferioridad para el tratamiento corto (diferencia -0,7%; IC 95 un lado: $-\infty$ a 3,1) y para dosis baja (diferencia 1,3%; IC 95 un lado: $-\infty$ a 5,1); en el análisis de los niños que recibieron tratamiento antibiótico previo, la diferencia a favor del grupo corto fue de 3,7% (IC 95 un lado: $-\infty$ a 11,4) y para la dosis baja de 3,9% (IC 95 un lado: $-\infty$ a 11,5). No hubo diferencias significativas en ninguno de los resultados secundarios ni en la detección de cepas de *S. pneumoniae* resistentes o no sensibles a amoxicilina. De los 14 criterios de valoración secundarios preespecificados, las únicas diferencias significativas fueron la mayor duración de la tos (mediana de 12 días frente a 10 días; HR, 1,2 [IC 95, 1,0 a 1,4]; $p = 0,04$) y de los trastornos del sueño por tos (mediana de 4 días vs. 4 días; HR, 1,2 [IC ,95, 1,0-1,4]; $p = 0,03$) en el grupo de tratamiento corto.

Conclusión: entre los niños dados de alta de urgencias o de planta en las primeras 48 h, la dosis baja de amoxicilina o en tratamiento corto no fueron inferiores a dosis altas o largas, en lo que se refiere a la necesidad de un segundo tratamiento antibiótico en los siguientes 28 días. Sin embargo, a la hora de interpretar los resultados se debe tener en cuenta la gravedad de la neumonía, la administración previa de antibióticos y la aceptación del margen de no inferioridad determinado.

Conflicto de intereses: figuran becas y pagos por diferentes casas comerciales farmacéuticas.

Fuente de financiación: beca de NIHR Health Technology Assessment Program, Antimicrobial Resistance Themed Call.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la NAC es una entidad frecuente en los niños y adolescentes. Se trata de uno de los motivos más frecuentes para la prescripción de antibióticos. Existe acuerdo sobre que la amoxicilina es el antibiótico de elección para la NAC con sospecha de infección bacteriana^{1,2}. Sin embargo existen criterios diferentes sobre la duración del tratamiento y la dosificación empleada. Este estudio aborda esta cuestión.

Validez o rigor científico: ensayo clínico aleatorizado factorial de no inferioridad que se basa en una pregunta de investigación claramente definida. Describe una aleatorización y un análisis estadístico adecuado. Los umbrales de no inferioridad están preestablecidos y definidos por un estudio piloto^{3,4}. Los resultados están claramente sintetizados y descritos, las conclusiones están justificadas. Se realiza un análisis por protocolo, que sería el recomendado en los estudios de no inferioridad. Se realiza análisis de subgrupos para control de covariables, aunque no se realiza corrección para comparaciones múltiples.

Importancia clínica: 814 participantes en la población del análisis, 100 (12,5%, IC 90: 10,7 a 14,6) recibieron retratamiento, 51 (12,6%) participantes en el grupo de dosis más baja y 49 (12,4%) en el brazo mayor dosis (diferencia 0,2%, IC 90: -3,7 a 4,0); 51 (12,5%) participantes en el brazo de menor duración y 49 (12,5%) participantes en el grupo de mayor duración (diferencia 0,1%, IC 90: -3,8 a 3,9). Para ambas comparaciones, el límite de confianza superior del 90% fue menor que el margen de no inferioridad del 8%, indicando no inferioridad de dosis más baja a más alta y de menor a mayor duración. La duración de la tos fue mayor para los tratados de 3 días.

Los efectos adversos (EA) se encontraron en 43 de 814 (5,3%) participantes. Un participante (0,1%) experimentó una enfermedad grave. La erupción cutánea mostró una relación estadísticamente significativa con la duración del uso: ocurrió en el 22% de los pacientes tratados durante 3 días comparado con el 27% de los pacientes tratados durante 7 días. En el resto de los efectos adversos analizados no se detectaron diferencias.

Este estudio coincide con una revisión sistemática (RS) Cochrane⁵ que estima que la duración del tratamiento de 3 días no es inferior a una duración mayor. En esa RS citada, todos los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) incluidos están realizados en países en vías de desarrollo. No hemos encontrado ECA comparando las dosis bajas y altas en niños para la NAC. Los expertos se inclinan en nuestro país por utilizar una dosis doble de amoxicilina, en 2 o 3 dosis al día¹, pero recomiendan

una duración superior a 3 días. En el estudio se analiza la colonización nasofaríngea inicial y la resistencia al neumococo de un 16% que podrían ser superiores en España. No se excluyen las etiologías víricas, que suelen ser más frecuentes en menores de 6 años, lo que podría sobreestimar la efectividad del tratamiento, ya que no se contempla no usar el tratamiento antibiótico como opción. En el subgrupo de NAC más graves no se cumple el margen de no inferioridad.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los datos de este estudio invitan a revisar en nuestro entorno las pautas que se utilizan en niños y adolescentes en el tratamiento de neumonía en la comunidad en cuanto a la menor duración del tratamiento y dosificación que podría conllevar beneficios, pero hay limitaciones de este estudio para que sus conclusiones sean aplicables a nuestro país.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Úbeda Sansano MI, Murcia García J, Asensi Monzó MT. Neumonía adquirida en la comunidad. El pediatra de Atención Primaria y la Neumonía. Protocolo del GVR (publicación P-GVR-8) [en línea] [consultado el 18/01/2022]. Disponible en: <http://www.respirar.org/index.php/grupo-vias-respiratorias/protocolos>
2. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66:iii-23b.
3. Mulla SM, Scott IA, Jackevicius CA, You JJ, Guyatt GH. How to use a noninferiority trial: users' guides to the medical literature. *JAMA*. 2012;308:2605-11.
4. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJ, Altman DG; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA*. 2012;308:2594-604.
5. Haider BA, Lassi ZS, Bhutta ZA. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2:CD005976.