



[Octubre 2019]

Grupo de Trabajo de Infecciones Bacterianas

Revisor

Jaime Carrasco Colom.

Referencia del artículo

Ibrahim LF, Hopper SM, Orsini F, Daley AJ, Babl FE, Bryant PA. **Efficacy and safety of intravenous ceftriaxone at home versus intravenous flucloxacillin in hospital for children with cellulitis (CHOICE): a single-centre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial.** Lancet Infect Dis 2019; 19: 477-86.

Pregunta y tipo de estudio

El tratamiento antibiótico parenteral ambulatorio (OPAT) es una práctica clínica en aumento, aunque la evidencia publicada en pediatría hasta el momento es escasa. El antibiótico más utilizado en OPAT es ceftriaxona, ya que tiene un espectro adecuado para las infecciones bacterianas más frecuentes de la edad pediátrica y se puede administrar una vez al día.

El estudio plantea el siguiente **objetivo**:

- Comparar la eficacia y la seguridad del tratamiento domiciliario con ceftriaxona intravenosa frente al tratamiento hospitalario estándar con flucloxacilina intravenosa.

Tipo de estudio: ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad, abierto y monocéntrico.

El ensayo se desarrolló en un hospital de tercer nivel de Melbourne, Australia (Royal Children's Hospital).

Criterios de inclusión:

- Pacientes con edad entre 6 meses y 18 años que acudían a Urgencias y eran diagnosticados de celulitis moderada o grave que requería administración de antibiótico intravenoso según criterio clínico:

- Ausencia de respuesta tras 24 horas de tratamiento con antibiótico oral
- Extensión rápida de los signos inflamatorios locales
- Signos inflamatorios locales moderados o graves
- Signos o síntomas inflamatorios sistémicos
- Afectación de áreas con dificultad para tratamiento oral (facial, periorbitaria)

Criterios de exclusión:

- Celulitis complicadas (p. ej., aparición de absceso)
- Sepsis
- Comorbilidades (inmunosupresión)
- Imposibilidad de canalizar acceso venoso

Aleatorización en dos grupos para recibir flucloxacilina en el hospital o ceftriaxona en domicilio. Se estratificaron los grupos por edad (6 meses - 8 años y 9 - 18 años) y por la presencia de celulitis periorbitaria. Los pacientes, los médicos y el personal de enfermería no estaban enmascarados respecto al tratamiento; los estadísticos sí.

Se canalizó acceso venoso periférico en todos los pacientes. Los pacientes del grupo hospitalario fueron valorados por un médico una vez al día y por enfermería cada 4 horas. Los pacientes del grupo domiciliario fueron transferidos al equipo de atención domiciliaria del hospital, disponible vía telefónica las 24 horas. Una enfermera acudió a su domicilio cada 24 horas para administrar ceftriaxona y un médico realizó seguimiento telefónico cada 24 horas y acudió a su domicilio al menos en una ocasión. La decisión de finalizar el tratamiento antibiótico intravenoso fue potestad del equipo médico hospitalario o domiciliario, siguiendo una práctica clínica que califican como normal. De forma opcional, se recogieron muestras nasales y de heces al inicio, a los 7-14 días y a los 3 meses del inicio del tratamiento para determinar la presencia de bacterias resistentes (enterobacterias productoras de BLEE, enterococos resistentes a vancomicina, *S. aureus* meticilín-resistente y *C. difficile*).

La **variable de resultado primaria** fue el fracaso terapéutico (ausencia de mejoría o aparición de efecto adverso que conducen a cambio de antibiótico en las primeras 48 horas).

Se valoraron algunas **variables de resultado secundarias** relacionadas con la duración del tratamiento, las complicaciones, valoración subjetiva del tratamiento recibido por parte de las familias y se realizó un estudio de comparación de costes.

Se estimó un fracaso terapéutico del 10% en el tratamiento domiciliario, en base a estudios previos de celulitis tratadas con tratamiento antibiótico hospitalario estándar. De esta manera, se estableció que la diferencia en el resultado principal no fuera superior al 15% para considerar el tratamiento domiciliario como no inferior al tratamiento hospitalario. De cara a una potencia estadística del 80%, se requirieron al menos 94 pacientes en cada grupo con intención de tratar.

Resumen

[El estudio se desarrolló entre enero de 2015 y junio de 2017. Se analizaron 1135 pacientes con celulitis, de los cuales se aleatorizaron 190. Finalmente, la población con intención de tratar fue de 93 pacientes en el grupo domiciliario y 95 en el grupo hospitalario.

Se obtuvieron hemocultivos en 170 pacientes (no se especifica cuántos eran de cada grupo): uno de ellos (1%) fue positivo a *S. aureus* (paciente del grupo domiciliario que fue posteriormente diagnosticado de osteomielitis, se mantuvo ceftriaxona debido a buena evolución y negativización del hemocultivo). Se drenaron abscesos en 6 pacientes del grupo domiciliario y en 5 pacientes del grupo hospitalario, pero los autores no mencionan el resultado de los eventuales cultivos del material de drenaje.

En el análisis por intención de tratar, se observó fracaso terapéutico en 2% de los pacientes del grupo domiciliario vs 7% de los pacientes del grupo hospitalario (diferencia de riesgos -5.2%, IC95%: -11.3% - 0.8%), así que se cumplió el criterio de no inferioridad asumido.

En cuanto a las variables de resultado secundarias, en el grupo domiciliario se observó una menor tasa de efectos adversos, mayor tasa de control del tamaño de la celulitis en las primeras 24 horas, menor estancia en Urgencias y menor tasa de recanalización de acceso venoso, mientras que en el grupo hospitalario se observó una duración discretamente menor del tratamiento intravenoso (2.2 días en el grupo hospitalario vs 1.7 días en el grupo domiciliario, diferencia de riesgos 0.5 días, IC95%: 0.0-1.1) y de la atención médica (2.7 días en grupo domiciliario vs 2.0 días en grupo hospitalario, diferencia de riesgos 0.6 días, IC95%: 0.1-1.2). La valoración subjetiva del tratamiento recibido fue mejor y el coste económico fue inferior en el grupo domiciliario. En cuanto a la recogida opcional de muestras microbiológicas, 98 pacientes en total aportaron muestras nasales y 86 aportaron muestras de heces en alguno de los momentos predefinidos. No se observaron diferencias basales ni durante el tratamiento en cuanto al aislamiento de bacterias resistentes entre los dos grupos.

Los autores concluyen que el tratamiento domiciliario con ceftriaxona fue no inferior al tratamiento hospitalario con flucloxacilina. Por otra parte, admiten la existencia de una diferencia basal entre los dos grupos en cuanto a presencia de fiebre en el momento de la visita de Urgencias (3% en grupo domiciliario vs 19% en grupo hospitalario).

En cuanto a los resultados secundarios, argumentan que el tratamiento domiciliario parece seguro, dada la menor tasa de efectos adversos observada en ese grupo, aunque reconocen que los pacientes del grupo hospitalario tenían más oportunidades de notificar efectos adversos al tener acceso directo al personal sanitario. Por otra parte, aducen que la mayor tasa de recanalizaciones en ese grupo podría deberse al efecto irritante directo de la flucloxacilina. Finalmente, argumentan que la mayor duración del tratamiento y de la asistencia médica en el grupo domiciliario podría deberse a que solamente había una oportunidad diaria de suspender el tratamiento.

Referente al estudio microbiológico de adquisición de bacterias resistentes, concluyen que el riesgo de adquisición de las mismas no se incrementó en el grupo domiciliario. Se apoyan también en que los estudios previos que relacionan tratamiento con cefalosporinas de tercera generación con aparición de resistencias antimicrobianas se han realizado predominantemente en población adulta o en unidades neonatales. También hacen hincapié en que ningún trabajo previo había estudiado la relación entre la adquisición de bacterias resistentes y el tratamiento antibiótico domiciliario. Finalmente, admiten que como solamente la mitad de los pacientes aportaron muestras para estudio microbiológico y que el ensayo clínico estaba diseñado para la variable de resultado principal (eficacia), probablemente el análisis microbiológico no sea concluyente.

Reconocen que las principales limitaciones del estudio son:

- Aplicabilidad del mismo en centros carentes de equipo de atención domiciliaria.
- Ausencia de un estándar de oro para los criterios de tratamiento antibiótico intravenoso en celulitis.
- Ausencia de enmascaramiento de personal sanitario y pacientes, aunque ponen en valor el hecho de que de esta forma la evaluación clínica pudo hacerse en tiempo real.

Finalmente, concluyen que, en pacientes con celulitis que requieren tratamiento intravenoso, el tratamiento domiciliario con ceftriaxona es eficaz, seguro y menos costoso que el tratamiento hospitalario con flucloxacilina.

Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

Se trata del primer ensayo clínico aleatorizado que compara la eficacia del tratamiento ambulatorio intravenoso con el tratamiento hospitalario estándar en pacientes pediátricos con alguna infección que requiera tratamiento antibiótico intravenoso. La conclusión principal parece robusta: los pacientes pediátricos con celulitis moderada o grave pueden ser tratados en su domicilio de forma eficaz.

Los autores admiten la existencia de una diferencia basal entre los dos grupos en cuanto a presencia de fiebre en el momento de la visita de Urgencias (3% en grupo domiciliario vs 19% en grupo hospitalario). En ningún momento se menciona si esa diferencia entre los dos grupos es estadísticamente significativa, pero aducen que las diferencias observadas en los resultados no se pueden explicar por ese hecho, puesto que de los 18 pacientes del grupo hospitalario febriles en Urgencias, solamente 2 presentaron un fracaso terapéutico. Aunque la conclusión principal del estudio parece firme, la presencia de esa diferencia basal entre los dos grupos podría constituir un sesgo de cara a las variables de resultado secundarias (aparición de efectos adversos, control del tamaño de la celulitis en las primeras 24 horas, duración de la estancia en Urgencias, tasa de recanalizaciones).

Parece prematuro hablar de conclusiones microbiológicas, puesto que los autores admiten que se trataba de un análisis que dependía de la voluntad de los pacientes de aportar muestras microbiológicas. De hecho, los pacientes que aportaban muestras de heces eran más jóvenes que los que declinaron aportarlas, y el porcentaje de pacientes con buena respuesta al tratamiento que aportaron muestra de heces fue superior al de los pacientes con fracaso terapéutico.

En cuanto al análisis de costes, los mismos autores admiten que existe un estudio de coste-efectividad en curso, cuyos resultados serían más concluyentes que el estudio de comparación de costes que esgrimen.

Además de realizar otros estudios similares con otras enfermedades infecciosas bien definidas, la aplicabilidad clínica depende fundamentalmente de la implementación de equipos de atención domiciliaria o unidades de tratamiento ambulatorio (hospitales de día) en nuestros centros. Parece un planteamiento terapéutico prometedor, sobre todo en cuanto a la calidad de vida de los pacientes y sus familias, pero depende de la existencia una estructura de apoyo bien desarrollada y dotada.