



SEIP

Sociedad Española de
Infectología Pediátrica

Septiembre 2021

Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias

Revisor

Cristina Calvo Rey

Referencia del artículo

Bielicki JA, Stöhr W, Barratt S, Dunn D, Naufal N, Roland D, Sturgeon K, Finn A, Rodriguez-Ruiz JP, Malhotra-Kumar S, Powell C, Faust SN, Alcock AE, Hall D, Robinson G, Hawcutt DB, Lyttle MD, Gibb DM, Sharland M; PERUKI, GAPRUKI, and the CAP-IT Trial Group. 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 Nov 2;326(17):1713-1724. doi: 10.1001/jama.2021.17843. PMID: 34726708.

Pregunta y tipo de estudio

Determinar la dosis óptima y la duración adecuada de amoxicilina para el tratamiento de la neumonía comunitaria (NAC). Determinar si una dosis baja de amoxicilina no es inferior a una dosis alta y si 3 días de tratamiento no son inferiores a 7 días.

Ensayo clínico multicéntrico randomizado, doble ciego, factorial, de no inferioridad.

Resumen

Se incluyeron un total de 824 niños mayores de 6 meses de edad, con diagnóstico clínico de NAC en tratamiento con amoxicilina dados de alta desde urgencias hospitalarias o desde salas de hospitalización (observación de menos de 48 horas) de 28 hospitales en el Reino Unido y 1 hospital en Irlanda, entre febrero de 2017 y abril de 2019. Se definió NAC como tos en las 96 horas previas, fiebre mayor de 38°C en las 48 horas previas y dificultad respiratoria o signos focales en la auscultación. Se excluyeron neumonías complicadas y cuadros de sibilancias bilaterales sin auscultación focal. No se exigió Rx tórax. Se recogió un frotis nasal para estudio de portadores de *Streptococcus pneumoniae* y sus resistencias, al inicio del estudio y a los 28 días. El seguimiento fue telefónico.

La variable principal fue la necesidad de indicación de retratamiento antibiótico por infección respiratoria en los 28 días posteriores a la aleatorización. El margen considerado de no inferioridad

fue 8%. Variables secundarias fueron la gravedad / duración de los síntomas de NAC informados por los padres, eventos adversos relacionados con los antibióticos, y resistencia fenotípica en los aislados nasales de *Streptococcus pneumoniae*.

Los niños fueron randomizados 1:1 para recibir amoxicilina oral a baja dosis (35-50 mg/kg/día; n = 410) o alta dosis (70-90 mg/kg/día; n = 404), y para una duración de tratamiento corta (3 días; n = 413) o larga (7 días; n = 401). Realmente se analizaron cuatro grupos ya que cada paciente se aleatorizó para ambas cosas.

RESULTADOS: 814 niños recibieron al menos 1 dosis de antibiótico. La mediana de edad fue 2,5 años [IQR= 1,6-2,7]; 421 (52%) fueron varones. La variable pronóstica principal se evaluó en 789 niños (97%).

Para la comparación dosis baja vs dosis alta, precisaron retratamiento un 12,6% con dosis baja vs un 12,4% con dosis alta, y para el tratamiento corto de 3 días lo precisaron un 12,5% de niños vs 12,5% con 7 días. Ambos grupos demostraron no inferioridad entre dosis y duración sin diferencias significativas (P = .63).

De las variables secundarias analizadas, la única diferencia significativa fue la duración de la tos entre 3-días vs 7-días de tratamiento con una mediana de 12 días vs 10 días (hazard ratio [HR], 1,2 [95%CI, 1,0 -1,4]; P = .04) y la alteración del sueño por la tos que también resulto discretamente peor para el grupo de corto tratamiento (P = .03).

En el subgrupo de niños con NAC grave, la variable primaria (retratamiento) ocurrió en un 17,3% de los que recibieron dosis baja vs 13,5% de los que recibieron dosis altas (P = .18) y un 16,0% con 3-días de tratamiento vs 14,8% con 7-días de tratamiento (P = .73).

No hubo diferencias en la colonización por *S. pneumoniae* resistentes al final de los 28 días. La adherencia al tratamiento fue significativamente mejor en tratamientos cortos y los efectos secundarios fueron mayores en tratamientos largos.

CONCLUSIONES: los autores concluyen que en los niños con NAC dados de alta de urgencias hospitalarias o de una hospitalización (menor a 48 horas) la dosis baja de amoxicilina o la duración de tratamiento de 3 días no fueron inferiores a dosis altas y 7 días en cuanto a la necesidad de retratamiento.

Sin embargo, en los cuadros más graves y en los niños dados de alta desde las salas de hospitalización no se cumplió el criterio de no inferioridad, aunque las diferencias no fueron significativas. El estudio no tuvo potencia para evaluar a este grupo de pacientes. Esto supone una limitación y no es posible obtener conclusiones en estos grupos.

Este estudio no incluye radiografía ni analítica de forma rutinaria y, además, incluye niños con broncoespasmo por lo que es imposible descartar que sean procesos virales (aunque es un porcentaje no muy elevado).

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

Este estudio se enmarca en la tendencia actual de evitar tratamientos antibióticos prolongados, sobre todo en cuadros leves ambulatorios. Estudios previos, como el ensayo clínico SAFER, han demostrado que 5 días de tratamiento antibiótico pueden ser suficientes. El presente ensayo pretende dar un paso más y evaluar 3 días y dosis bajas de amoxicilina. Sin embargo, aunque en los cuadros leves no fueron inferiores, no lograron el objetivo de no inferioridad si eran cuadros más graves o si los niños habían precisado una hospitalización corta. La tos fue más duradera en tratamientos cortos.

Una de las principales limitaciones es que no es posible descartar que se trate de cuadros virales en un importante porcentaje de casos, dado que son niños en torno a 2 años, a veces con distrés respiratorio y sibilancias, sin radiografía y considerando la auscultación focal como criterio de NAC. Sabemos que la auscultación puede ser cambiante sobre todo en los cuadros acompañados de broncoespasmo y que son mayoritariamente virales. Por tanto, podría ser que un porcentaje de casos no precisaran antibiótico, ni 3 ni 7 días.

En la opinión de esta revisora, este estudio no permite proponer por ahora el tratamiento antibiótico de la NAC durante 3 días con estos resultados. Y más bien, lo que habría que asegurar es si realmente es necesario tratar con antibiótico estos cuadros, que posiblemente sean de etiología viral. Si la NAC realmente tiene características de infección bacteriana e incluye un cuadro moderado o grave, habrá que ser cuidadoso en la valoración, la dosis y la duración del antibiótico. Posiblemente, el tratamiento de 5 días que propone el estudio SAFER esté por ahora mejor documentado.