



SEIP

Sociedad Española de
Infectología Pediátrica

Octubre 2023

Grupo de Trabajo de Infecciones de Manejo Ambulatorio

Revisor

Marta Cruz Cañete

Referencia del artículo

Zaoutis T, Shaikh N, Fisher BT, Coffin SE, Bhatnagar S, Downes KJ, et al. **Short-Course Therapy for Urinary Tract Infections in Children: The SCOUT Randomized Clinical Trial.** JAMA Pediatr. 2023;177(8):782-789. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.1979.

Pregunta y tipo de estudio

¿Es igual de eficaz una pauta antibiótica corta (5 días) que la pauta estándar (10 días) en el tratamiento de la infección de orina (ITU) en niños no hospitalizados y mayores de 2 meses?

Ensayo clínico aleatorizado (ECA) de no inferioridad, en niños de 2 meses a 10 años con ITU y tratamiento ambulatorio.

Resumen

ECA doble ciego, randomizado. Se reclutaron niños de dos hospitales, desde mayo 2012 a agosto 2019, con los siguientes criterios:

- *Criterios de inclusión:* Niños con edad comprendida entre 2 meses y 10 años con ITU con mejoría al 5º día de tratamiento. ITU fue definida por la suma de 3 criterios: 1. Uno o varios síntomas compatibles: fiebre, dolor suprapúbico, abdominal o en flancos, disuria, urgencia miccional, polaquiuria (> 2 años), vómitos y rechazo de las tomas (< 2 años); 2. Piuria/ leucocito-esterasa positiva; 3. Urocultivo positivo: crecimiento de un único uropatógeno, 5×10^4 o más UFC/ml en muestras obtenidas con punción suprapúbica o sondaje vesical y 10^5 o más para muestras de chorro medio.

- *Criterios de exclusión:* crecimiento de más de un uropatógeno, crecimiento de bacteria resistente a antibiótico prescrito, ITU asociada a catéter, antecedente de ITU los 30 días

previos, malformación del tracto urinario distinta de reflujo vesicoureteral grado I-II, hidronefrosis y duplicidad del tracto urinario, antecedente de cirugía del tracto urinario (salvo circuncisión), fenilcetonuria, intolerancia oral, dificultad en el seguimiento, alergia a los antibióticos del estudio, inmunodepresión, antecedente de prematuridad < 36 semanas para los <2 años, hospitalización por bacteriemia, ingreso en UCIP.

- *Intervención:* Randomización 1:1 de niños con ITU y mejoría clínica al 5º día de tratamiento, a recibir 10 días de antibioterapia (pauta estándar) vs 5 días de antibioterapia + 5 días de placebo (pauta corta). Los antibióticos empleados fueron amoxicilina-clavulánico a 80-100 mg/kg/día en 2 dosis, cefixima 8 mg/kg/día en 1 dosis, cefalexina 50 mg/kg/día en 3 dosis, trimetoprim-sulfametoxazol 8 mg/kg/día de trimetoprim en 2 dosis. Los niños en los que se había iniciado tratamiento con cefdinir fueron randomizados a cefixima o placebo.

- *Objetivo principal:* Fallo de tratamiento, definido como ITU sintomática antes o en la primera visita de seguimiento (realizada a los 11-14 días)

- *Objetivos secundarios:* ITU sintomática posterior a la primera visita, bacteriuria asintomática, colonización gastrointestinal por gérmenes resistentes (E. coli y Klebsiella pneumoniae resistentes).

En el diseño del estudio, se definió como aceptable un fracaso de tratamiento de hasta un 5% para la pauta estándar, determinándose como criterio de no inferioridad si la incidencia de fracaso de tratamiento de la pauta corta no excedía en un 5% a la de la pauta estándar. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

- *Resultados:* Se incluyeron 664 niños, 96% mujeres, edad media 4 años. El 62% del total fueron ITU afebriles. En el grupo de 2 meses a 2 años (124 niños, 19%), el 94% de las ITU fueron febriles. El 90% de los episodios fueron por E. coli.

Presentaron fracaso en el tratamiento 4.2% de los niños con pauta corta (14 niños), frente a 0.6% de los que recibieron pauta estándar (2 niños), $p < 0.01$, aunque inferior al 5% previamente definido. El fracaso del tratamiento no se relacionó con la edad, fiebre o antibiótico empleado. 1 niño de la pauta estándar (0.3%) y 6 de la pauta corta (1.8%) tuvieron ITU febril entre los días 6 y 11-14 del seguimiento.

También fue superior la bacteriuria asintomática / urocultivo positivo sin criterios de ITU en el grupo de pauta corta, $p < 0.01$.

No encontraron diferencias en la incidencia de ITU después de la primera visita, en la incidencia de efectos adversos ni en la colonización por bacterias resistentes.

- *Conclusión:* Pautas cortas podrían ser razonables en niños con mejoría clínica después de 5 días de tratamiento, dado que la incidencia del fracaso terapéutico con esta pauta, aunque algo superior que con la estándar, sigue siendo baja.

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

El empleo de pautas antibióticas más cortas tiene la ventaja de mejorar la adherencia y disminuir posibles efectos adversos (impacto en microbiota y en un posible desarrollo de resistencias, entre otros). De ahí que en los últimos años se estén publicando estudios en esa línea que afectan a distintas infecciones (faringoamigdalitis, otitis media aguda, neumonía, osteomielitis, etc).

En el caso de las infecciones de orina en pediatría, los datos son limitados y contradictorios, existiendo pocos estudios acerca de la duración óptima de tratamiento. En este sentido, este ensayo es de lo más pertinente. Como fortalezas, el diseño, el tamaño de la muestra, los criterios rigurosos en la definición de ITU, el número equilibrado de ITU febril en ambos brazos y la buena adherencia y pocas pérdidas de sujetos a lo largo del estudio, entre otros.

La GPC del Ministerio de Sanidad¹ y la Academia Americana de Pediatría², ambas de 2011, recomendaban pautas largas en menores de 2 años (7-14 días), duración que se mantiene en la guía NICE, más reciente (2022) (7-10 días)³.

En los actuales protocolos de Infectología pediátrica de la Asociación Española de Pediatría, de este mismo año⁴, y en Las recomendaciones del grupo de trabajo de infecciones de manejo ambulatorio de la SEIP⁵, se diferencia entre pielonefritis aguda (PNA), -con pautas de 7-10 días para PNA no complicadas-, y cistitis, -para la que se recomiendan ciclos de 2-4 días (con posibilidad de dosis única de fosfomicina-trometamol en los más mayores)-.

Probablemente una de las mayores debilidades del estudio es que no se estratificó en un primer análisis entre PNA y cistitis, no pudiendo definir si la mayor tasa de fracaso terapéutico en pautas cortas recae en niños con PNA. La tasa de recurrencia de ITU fue baja en ambos grupos (0.6 vs 4.2%), si tenemos en cuenta que a priori definieron como aceptable una tasa de recurrencia del 5%. En un análisis post hoc calculan que el número de niños con ITU tratados con pauta estándar necesario para evitar un fracaso de tratamiento (NNT) sería de 28. En el caso de las ITU febriles, el NNT sería de 67. Argumentan que dado que las cicatrices renales se desarrollan en 1 de cada 7 ITU febriles, sería necesario tratar a 469 niños con la pauta larga para prevenir el desarrollo de una cicatriz renal.

También puede dificultar la interpretación de los resultados el haber empleado varios agentes antibióticos, con diferente biodisponibilidad y efectividad (amoxicilina-clavulánico, cefixima, cefdinir, cefalexina, TMP-SMX). Por ejemplo, estudios en adultos con cistitis encuentran tasas de curación con B-lactámicos inferiores a fluorquinolonas o cotrimoxazol⁶. El 89% de los niños del ensayo fueron tratados con B-lactámicos.

Otro posible sesgo es que la recogida de orina durante el seguimiento fuera por bolsa perineal en el caso de niños no continentes asintomáticos, con la consabida tasa de

falsos positivos. Si persistían síntomas, para confirmar la persistencia/recurrencia de la ITU, la muestra sí se recogía por sondaje o punción suprapúbida.

En cualquier caso, se desconoce la relevancia clínica de las mayores tasas de bacteriuria asintomática en el grupo de tratamiento corto, si bien se entiende que no debiera ser importante, puesto que no se asocia a mayor recurrencia de ITU clínica posterior. De hecho, las guías no recomiendan ni urocultivo de control tras ITU con evolución favorable ni tratamiento de las bacteriurias asintomáticas, aún en niños con reflujo vesico-ureteral (salvo en casos concretos, como son el embarazo o diabetes con mal control metabólico).

Las muestras de orina del seguimiento fueron recogidas entre el día 11 y 14, muy próximo a la última dosis de antibiótico en el caso de las pautas largas, lo que podría contribuir a los resultados. En un análisis post hoc tratan de solventar este sesgo, estudiando el fracaso terapéutico en los 9 días posteriores a finalizar el antibiótico (días 6 a 14 para pautas cortas, días 11 a 18 para largas). La diferencia en recurrencia de ITU no es significativa.

En conclusión, parece razonable valorar el empleo de pautas cortas (5 días) en el tratamiento de ITU en niños mayores de 2 meses sin uropatía previa, siempre que estén ya asintomáticos tras ese periodo de tratamiento y seleccionando muy bien cada caso mientras no se disponga de más estudios. Esto redundaría en un menor coste y consumo de antibióticos, con la consiguiente influencia sobre la microbiota, la selección de gérmenes y el desarrollo de resistencias, además de una probable mejor aceptación y adherencia por parte de niños y padres. Habría que valorar individualmente en el caso de niños de menor edad con datos compatibles con PNA mientras se disponga de más estudios y mayor evidencia.

Bibliografía

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la población pediátrica. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la población pediátrica. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS No. 2009/01.
2. Roberts KB; Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management; Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128(3):595-610
3. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence, NICE guideline [NG224]. Published 27 July 2022. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng224/chapter/Recommendations#acute-management>

4. Domènech Marsal E, Rodrigo Gonzalo de Liria C, Méndez Hernández M. Infección urinaria. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:259-269
5. Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Álvarez J, Baquero-Artigao F, Silva Rico JC, Velasco Zúñiga R, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. *An Pediatr (Barc)* 2019; 90(6), 400.e1–400.e9
6. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-Clavulanate vs Ciprofloxacin for the Treatment of Uncomplicated Cystitis in WomenA Randomized Trial. *JAMA* 2005; 293 (8):949-955