

Antibióticos para la Osteomielitis Aguda en Pediatría

Aún no se estableció un consenso sobre la duración del tratamiento antibiótico para la osteomielitis infecciosa aguda en niños y el aumento de la resistencia bacteriana es un desafío importante para el control de la enfermedad.



Fuente: World Journal of Pediatrics 1-10

Título original: Acute Infectious Osteomyelitis in Children: New Treatment Strategies for an Old Enemy

Autores: Congedi S, Minotti C, Dona D y colaboradores

Institución: University of Padua, Padua, Italia

Introducción

La osteomielitis es la infección musculoesquelética más frecuente en pediatría, con una prevalencia del 50% en pacientes menores de 5 años. Los varones parecen tener mayor susceptibilidad al microtrauma y, por este motivo, la enfermedad tendría un impacto doble respecto de las niñas.

Los mecanismos de infección incluyen la diseminación hematógena y la inoculación directa a partir del trauma o los procedimientos quirúrgicos. En pediatría, los huesos largos, como el fémur, la tibia o el húmero, son los más afectados, entre otros de menor frecuencia, como las vértebras y los huesos de la pelvis. En distintos subgrupos de pacientes pediátricos, como prematuros o inmunocomprometidos o afectados por la enfermedad de células falciformes, entre otros, debe brindarse mayor atención por su susceptibilidad a presentar esta enfermedad. Los pacientes prematuros tienen mayor susceptibilidad por la inmadurez de su estado inmune y mayor fragilidad frente a las intervenciones invasivas.

El presente estudio evaluó ensayos publicados desde enero de 2000 hasta diciembre del 2019 para analizar el tratamiento antibiótico en neonatos o niños con osteomielitis.

Características clínicas y diagnósticas

Según una reseña sistemática que incluyó 12 000 casos de osteomielitis aguda y subaguda, el dolor es la forma de presentación más frecuente (81.1%), además del eritema, la sensibilidad focal (70%) y la fiebre (61.7%), entre otras. Cuando el examen físico sugiere compromiso óseo son necesarios los estudios radiológicos y de

laboratorio. La determinación de la proteína C-reactiva y la eritrosedimentación son marcadores inespecíficos de inflamación. Sin embargo, los valores elevados de proteína C-reactiva al ingreso se asocian con gérmenes más virulentos, como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. La asociación de ambas determinaciones podría lograr una sensibilidad del 98% para el diagnóstico de la osteomielitis aguda. Las radiografías con un resultado normal al ingreso no descartan la osteomielitis aguda, ya que logran el diagnóstico solo en el 20% de los casos. La resonancia magnética en modo T1 o STIR es el estudio de referencia ante la sospecha de la enfermedad.

Desafíos en el tratamiento

Etiología y tratamiento antibiótico

El tratamiento principal de la osteomielitis aguda es la antibioticoterapia empírica contra los patógenos más frecuentes según la edad y la región geográfica. En aproximadamente el 70% a 90% de los cultivos, el germen causal es *S. aureus* y, aunque la mayoría de los casos son cepas sensibles a la meticilina, aumentaron las formas resistentes al antibiótico. En los últimos años se presentaron casos de *Staphylococcus* productores de leucocidina de Panton-Valentine, un marcador agresivo, destructor de neutrófilos, que condiciona a un tratamiento antibiótico más intensivo, frecuentemente asociado con debridación quirúrgica.

El germen más frecuente en aquellos con enfermedad de células falciformes es *Salmonella*, principalmente de serotipos atípicos.

El germen más frecuente en niños menores de 2 meses es *Streptococcus agalactiae*, además de las bacterias gramnegativas, mientras que en niños entre 2 y 5 años es habitual observar *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*. *Kingella kingae* es un germen más frecuente en pacientes menores de 3 años, mientras que *Haemophilus influenzae* está en disminución por la acción de la vacunación.

Las causas de origen fúngico, como *Candida spp*, *Histoplasma* y *Cryptococcus spp* en general se presentan en pacientes con inmunocompromiso o en regiones endémicas. Las infecciones por *Bartonella henselae* y *Mycobacterium tuberculosis* deben considerarse patógenos posibles en las osteomielitis agudas si existen antecedentes clínicos que los sugieran.

Bartonella henselae se transmite por rasguños, mordidas o contacto estrecho con gatos, con un promedio de edad en la presentación en la población pediátrica de 7.8 años y principalmente con afección en los cuerpos vertebrales y los miembros. En estos casos, la serología y el estudio de PCR de los ganglios periféricos constituyen el patrón diagnóstico.

Tratamiento de primera línea

En niños menores de 3 meses, el tratamiento de primera línea son las cefalosporinas de tercera generación, como ceftriaxona o cefotaxima, asociadas con oxacilina, mientras que en pacientes vacunados y mayores de 3 meses, se administra una cefalosporina de primera generación o una penicilina antiestafilocócica, como oxacilina. En comunidades con prevalencia mayor del 90% de formas resistentes a la meticilina, la cefazolina o la oxacilina son antibióticos de elección por vía parenteral. En niños menores de 3 meses o sin vacunación, la administración de oxacilina asociada con una cefalosporina de tercera generación es una opción porque cubre mejor la

infección por *S. aureus*.

La clindamicina es una opción segura, económica y eficaz contra las formas de *Staphylococcus* sensibles y resistentes a la meticilina; luego de la administración por vía intravenosa, puede cambiarse a la forma oral. Además, tiene una respuesta óptima desde el aspecto clínico y bacteriológico cuando el patógeno es sensible.

La vancomicina no es una opción para el tratamiento, dado que ejerce respuestas más lentas y mayores casos de recurrencia. Es una opción de primera línea por vía intravenosa en pacientes inestables o en zonas con resistencia a la clindamicina. Otras opciones a considerar según las circunstancias comprenden linezolid y teicoplanina.

Cambio a la vía oral y duración total del tratamiento

En pacientes mayores de 3 meses, el cambio a la terapia por vía oral se sugiere luego de al menos 5 a 7 días de tratamiento por vía intravenosa si no existen signos de complicación, si el paciente no presentó fiebre durante más de 48 horas y si disminuyeron los niveles de proteína C-reactiva, entre otras condiciones. La cefalexina es la droga de elección luego de la terapia parenteral, con buen perfil de tolerancia en pacientes pediátricos. No hay estudios suficientes en niños menores de 3 meses, pero los antibióticos por vía oral parecen una opción según el antibiograma, mientras que, en niños mayores de 3 meses, la cefazolina debe cambiarse por cefalexina o cefuroxima, y la clindamicina intravenosa por clindamicina por vía oral.

Un tratamiento de 3 a 4 semanas es el período sugerido para las infecciones no complicadas, si los niveles de proteína C-reactiva vuelven a la normalidad dentro de los 20 días desde el inicio y si existen pruebas de mejoría clínica. Aún no hay consenso sobre el cambio a la vía oral y respecto de la duración del tratamiento en las infecciones óseas agudas en pacientes pediátricos.

Actualmente, muchos médicos aconsejan reducir la duración del tratamiento antibiótico por vía intravenosa y cambiar en forma rápida la terapia oral. En estudios previos se demostró la eficacia de la terapia breve por vía intravenosa en pacientes mayores de 3 meses, por 3 a 4 días y, luego, la modificación al tratamiento por vía oral. Este esquema tuvo los mismos beneficios que los tratamientos parenterales más extensos.

En un estudio aleatorizado y prospectivo, el tratamiento antibiótico por vía intravenosa durante 20 días fue eficaz en pacientes pediátricos, lo que coincidió con los resultados de otro estudio que evaluó el tratamiento antibiótico luego de 3 semanas, con buenos resultados clínicos y bioquímicos en el 77% de los pacientes con osteomielitis aguda.

*Tratamiento de las infecciones por *S. aureus* multirresistente*

Las infecciones por *S. aureus* resistentes a la meticilina, de la comunidad o intrahospitalarias, se han presentado más frecuentemente en pacientes pediátricos. La vancomicina es la recomendación ideal en osteomielitis por *S. aureus* resistente a la meticilina, en tanto que la clindamicina parece una alternativa eficaz si la cepa es sensible al antibiótico. El uso de linezolid se ha incrementado en la infección por *S. aureus* resistente a la meticilina y sensible a la clindamicina. Este antibiótico parece tener excelente penetrancia a nivel óseo y biodisponibilidad oral del 99% a 100%, lo que permite una transición fácil de la vía intravenosa a la oral. Algunos de los eventos

adversos informados fueron diarrea, náuseas, vómitos y trombocitopenia. También se detectaron algunos signos de neuropatía.

La trimetoprima y el sulfametoxazol constituyen un recurso útil para el tratamiento de la osteomielitis, incluso en monoterapia. Tiene buena penetrancia ósea y están disponibles para administración oral y intravenosa. Un estudio evaluó la eficacia de la combinación de trimetoprima y sulfametoxazol frente a la vancomicina en neumonías causados por *S. aureus* resistente a la meticilina, asociadas con ventilador, y halló eficacia superior.

La dalbavancina es eficaz para los gérmenes gramnegativos y se ha empleado en la población pediátrica y adulta, especialmente en cepas resistentes a la meticilina y de *S. aureus* sensibles a la meticilina. Su uso por vía intravenosa es conveniente y requiere una sola dosis por semana, aunque todavía no ha sido aprobado en pediatría.

La ceftarolina está en estudio para el tratamiento de la osteomielitis. Es una cefalosporina de amplio espectro, activa para *S. aureus* resistente a la meticilina y aprobada para infecciones complicadas de la piel y en la neumonía adquirida en la comunidad. Todavía no existe un régimen de administración para niños y adolescentes menores de 17 años.

La rifampicina podría desempeñar un papel como agente asociado para el tratamiento de las infecciones óseas por *S. aureus* resistente a la meticilina. Las formas para administración oral y intravenosa son accesibles y tienen una biodisponibilidad oral óptima. Se absorbe de manera adecuada por vía gastrointestinal, logra una concentración sérica dentro de las 2 horas y tiene una vida media de aproximadamente 4 horas. Se une en un 85% a las proteínas y su parte libre queda no ionizada, lo que permite la difusión a diversos tejidos. Actualmente, se debate su eficacia. Un estudio evaluó esta droga en infecciones ortopédicas por *S. aureus* asociadas con implantes y halló que el grupo tratado con ciprofloxacina-rifampicina tuvo un índice mayor de curación respecto del grupo asignado a ciprofloxacina-placebo (100% frente a 58%).

Tratamiento de las infecciones positivas para leucocidina de Panton-Valentine

Si se sospecha una infección por *S. aureus* resistente o sensible a la meticilina en niños o adultos, el tratamiento de elección son las cefalosporinas de primera generación o las penicilinas con actividad antiestafilocócica asociadas con un inhibidor de las toxinas, como la clindamicina, la rifampicina o el linezolid.

Conclusiones

Los autores consideran que el aumento de la resistencia bacteriana es un desafío importante para el control de la osteomielitis aguda en pediatría. Son necesarios más estudios sobre moléculas nuevas que alcancen una penetrancia elevada en hueso. Otro desafío es la falta de consenso sobre la duración total del tratamiento y qué métodos diagnósticos y parámetros clínicos deben emplearse en los pacientes para cambiar la vía de administración a la oral.